

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192106 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.20

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

(22) Дата подачи заявки
2020.01.29

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/798,434; 62/881,163; 62/881,018

(32) 2019.01.29; 2019.07.31; 2019.07.31

(33) US

(86) PCT/US2020/015740

(87) WO 2020/160192 2020.08.06

(71) Заявитель:
ФОГХОРН ТЕРАПЬЮТИКС ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Раппел Сабин К., Ян Чжаося, Лоу
Джейсон Т., Воигт Йоханнес Х.,
Нетертон Мэттью, Брюселль Франсуа
(US)

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

(57) Изобретение относится к способам и композициям для лечения расстройств, связанных с ВАР, таких как рак и вирусные инфекции.

A1

202192106

202192106

A1

СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**Уровень техники**

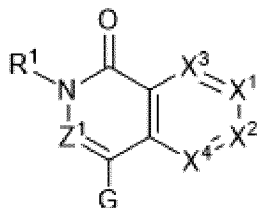
На нарушения может влиять комплекс BAF. BRD9 входит в состав комплекса BAF. Настоящее изобретение относится к пригодным композициям и способам лечения расстройств, связанных с комплексом BAF, таких как рак и инфекция.

Сущность изобретения

Бромодомен-содержащий белок 9 (BRD9) представляет собой белок, кодируемый геном BRD9 на хромосоме 5. BRD9 является компонентом комплекса BAF (BRG1- или BRM-ассоциированные факторы), комплекса ремоделирования хроматина АТФазы SWI/SNF и принадлежит к семейству IV белков, содержащих бромодомен. BRD9 присутствует в нескольких комплексах ремоделирования хроматина АТФазы SWI/SNF и активируется во многих линиях раковых клеток. Соответственно, агенты, которые снижают уровни и/или активность BRD9, могут предложить новые способы лечения заболеваний и нарушений, таких как рак и инфекция. Авторы изобретения обнаружили, что истощение BRD9 в клетках приводит к истощению слитого белка SS18-SSX в данных клетках. Слитый белок SS18-SSX обнаружен более чем в 95% опухолей синовиальной саркомы и часто является единственной цитогенетической аномалией при синовиальной саркоме. Кроме того, данные свидетельствуют о том, что комплекс BAF участвует в клеточной противовирусной активности. Таким образом, агенты, разрушающие BRD9 (например, соединения), пригодны при лечении нарушений (например, рака или инфекций), связанных с BAF, BRD9 и/или SS18-SSX.

В настоящем описании представлены соединения и способы, пригодные для лечения расстройств, связанных с BAF (например, рака или инфекции).

В одном аспекте в данном раскрытии представлено соединение, имеющее структуру **формулы I**:

**Формула I,**

где

R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил;

Z^1 представляет собой CR^2 или N;

R^2 представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10}

карбоциклил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил;

X^1 представляет собой N или CH, и X^2 представляет собой C- R^7 ; или X^1 представляет собой C- R^7 , и X^2 представляет собой N или CH;

R^7 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный сульфонамид, необязательно замещенный карбоциклил, имеющий от 3 до 6 атомов, или необязательно замещенный гетероциклил, имеющий от 3 до 6 атомов;

X^3 представляет собой N или CH;

X^4 представляет собой N или CH;

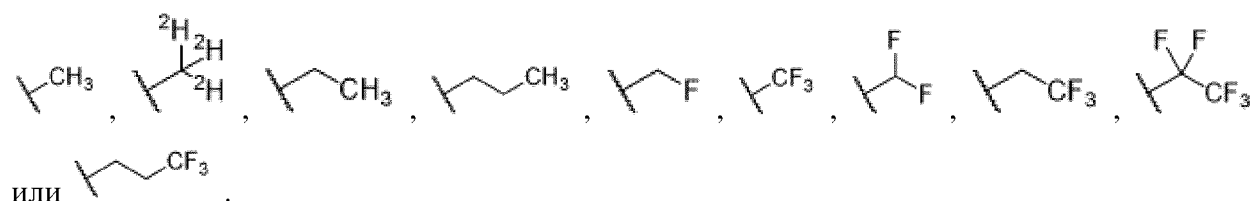
G представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил, C_2 - C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил или необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил представляет собой C_1 - C_6 перфторалкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой

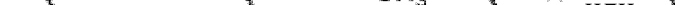


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой

H, , , , , , , , , , , , , , , , , , . В

 $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\cdot$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}\cdot$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}\cdot$ (with ^2H labels) или $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot$ (with ^2H labels). В некоторых вариантах

   ИЛИ .

H, , , , , , , ,  или 

H, , ,  или .

Н или  CH_3 .

Н. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R¹ представляет собой

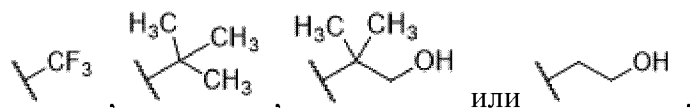
CH₃

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R² представляет собой Н, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀

реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой необязательно замещенный сульфонамид.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_3 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_3 гетероалкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой $-NR^3R^4$ или $-OR^4$, где R^3 представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, и R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой $-NR^3R^4$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой $-OR^4$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой H, и R^4 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой метил, и R^4 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой

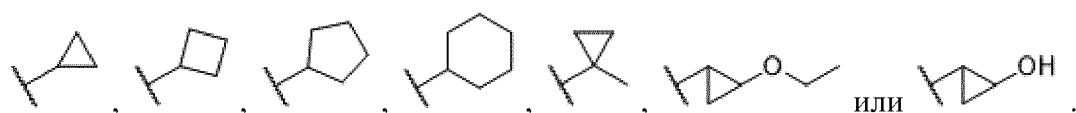


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой $-OCH_3$.

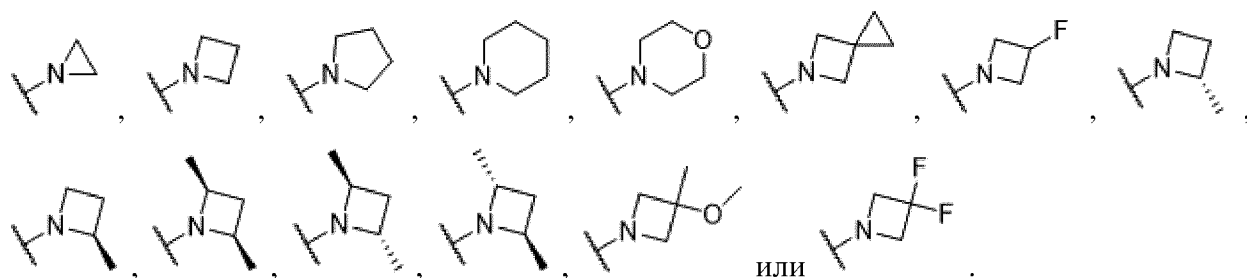
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой необязательно замещенный карбоциклил, имеющий от 3 до 6 атомов, или необязательно замещенный гетероциклил, имеющий от 3 до 6 атомов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой необязательно замещенный карбоциклил, имеющий от 3 до 6 атомов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, имеющий от 3 до 6 атомов.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой карбоциклил, содержащий от 3 до 6 атомов, или гетероциклил, имеющий от 3 до 6 атомов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой карбоциклил, имеющий от 3 до 6 атомов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой гетероциклил, имеющий от 3 до 6 атомов.

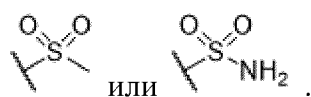
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой



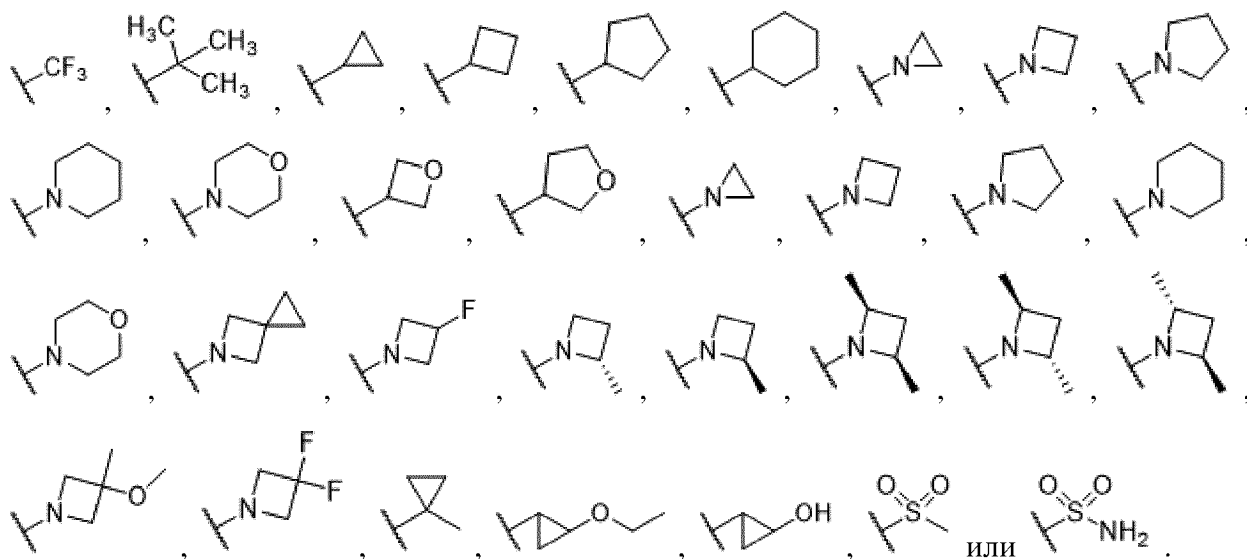
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой



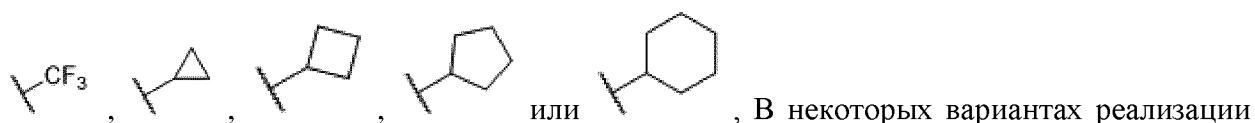
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой



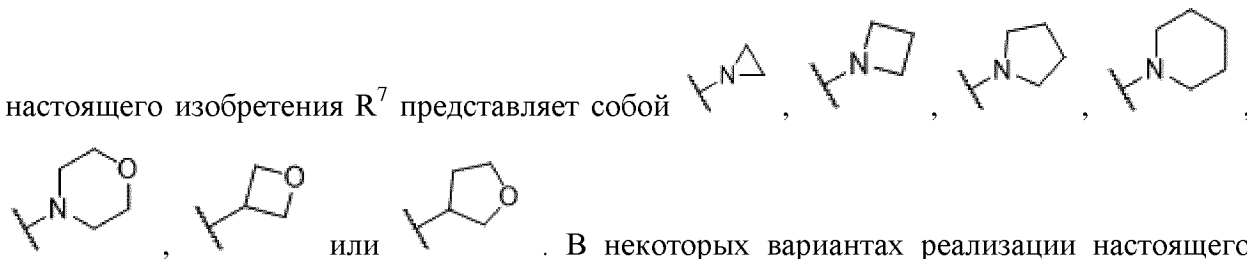
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой

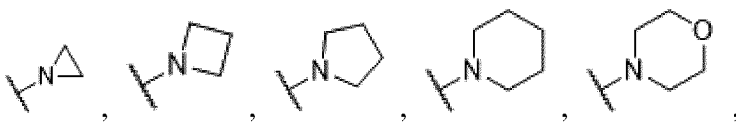


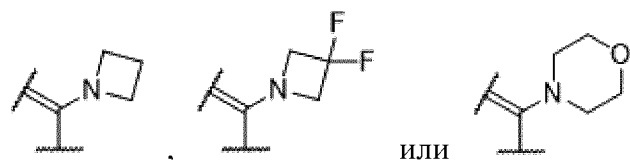
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего

изобретения R^7 представляет собой





, и X^2 представляет собой N или CH. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой N или

CH, и X^2 представляет собой $C-NR^3R^4$ или ; или X^1 представляет собой C-

NR^3R^4 или , и X^2 представляет собой N или CH. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой N или CH, и X^2 представляет

собой $C-NR^3R^4$ или ; или X^1 представляет собой $C-NR^3R^4$ или , и X^2 представляет собой N или CH. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой N или CH, и X^2 представляет собой $C-NR^3R^4$ или

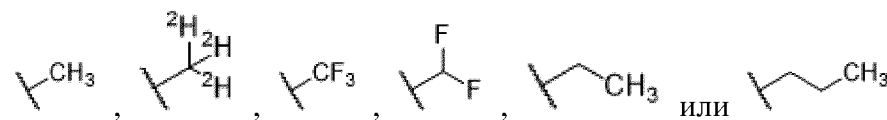
; или X^1 представляет собой $C-NR^3R^4$ или , и X^2 представляет собой N или CH.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой $-NR^3R^4$, $-OR^4$ или необязательно замещенный гетероцикл, имеющий от 3 до 6 атомов.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой $C-NR^3R^4$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой $C-NR^3R^4$, и X^2 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой $C-OR^4$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой $C-OR^4$, и X^2 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

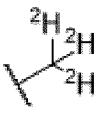
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой



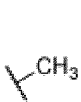
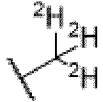
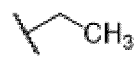
. В некоторых вариантах

реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой или . В

некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой ,  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения

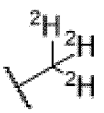
R^3 представляет собой метил, этил, ,  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой

, , , ,  или . В некоторых вариантах

реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой ,  или , В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения

R^4 представляет собой метил, этил, ,  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^3 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^3 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^4 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^4 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^3 представляет собой N, и X^4 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^3 представляет собой N, и X^4 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^3 представляет собой CH, и X^4 представляет собой N.

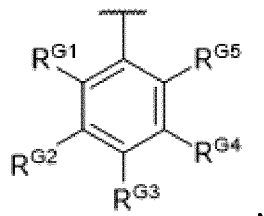
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^3 представляет собой CH, и X^4 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил. В

некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой



где

каждый из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоциклил, необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₃-C₆ карбоциклил, необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₂-C₅ гетероциклил, гидроксил, тиол или необязательно замещенный amino; или R^{G1} и R^{G2}, R^{G2} и R^{G3}, R^{G3} и R^{G4}, и/или R^{G4} и R^{G5}, вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного C₃-C₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного C₂-C₉ гетероарила или необязательно замещенного C₂-C₉ гетероциклила.

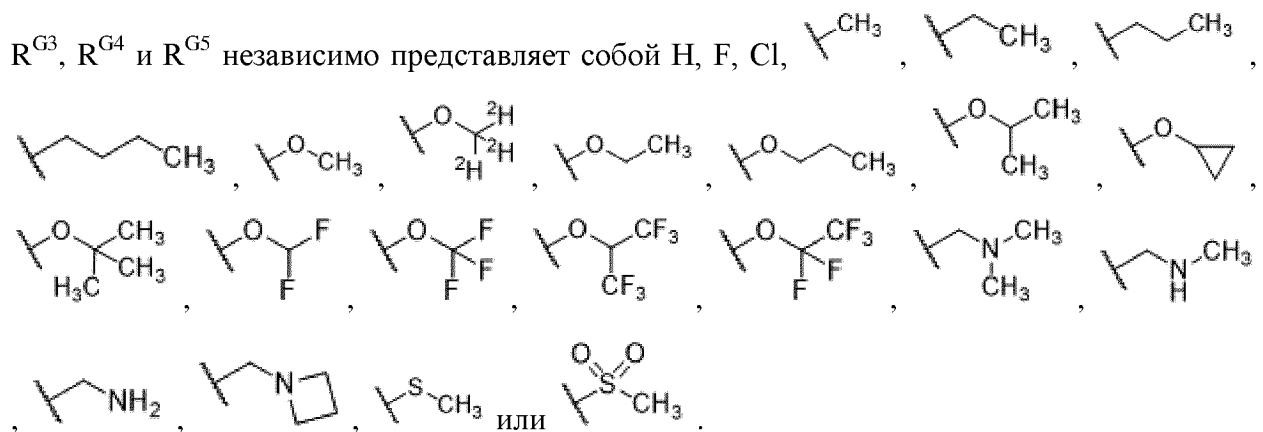
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоциклил, необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₃-C₆ карбоциклил, необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₂-C₅ гетероциклил, гидроксил, тиол или необязательно замещенный amino; или R^{G1} и R^{G2}, R^{G2} и R^{G3}, R^{G3} и R^{G4}, и/или R^{G4} и R^{G5}, вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного C₃-C₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного C₂-C₉ гетероарила или необязательно замещенного C₂-C₉ гетероциклила.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоциклил или необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₂-C₅ гетероциклил; или

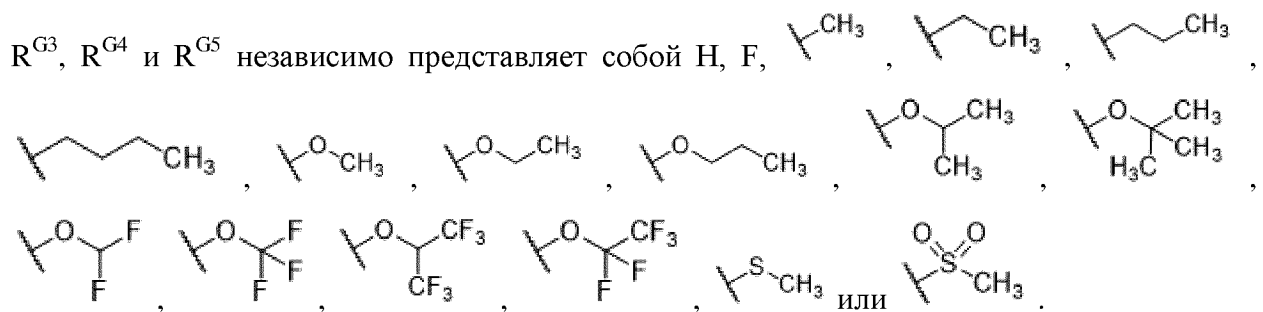
R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} , и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероарила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный -O- C_3 - C_6 карбоцикллил или необязательно замещенный - C_1 - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикллил.

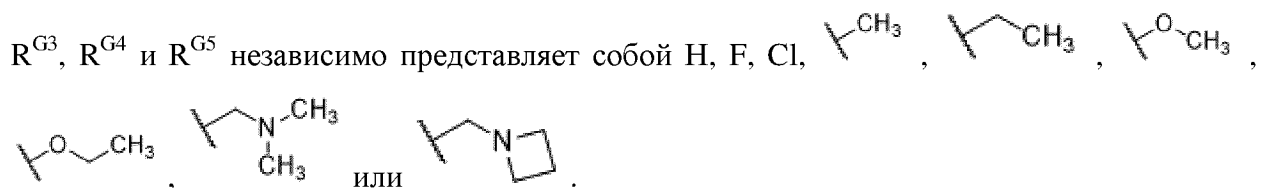
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, F, Cl, , , ,



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, F, , , ,

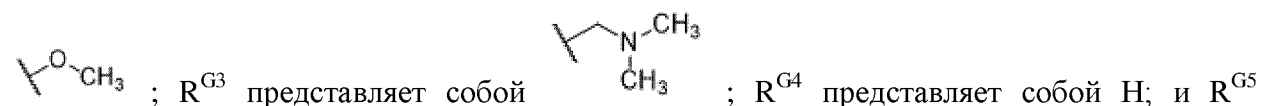


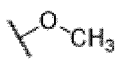
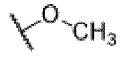
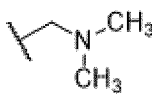
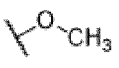
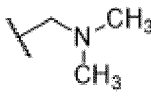
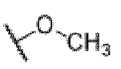
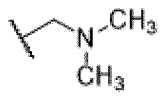
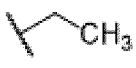
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, F, Cl, , , .



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой ; R^{G4}

представляет собой  ; и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой

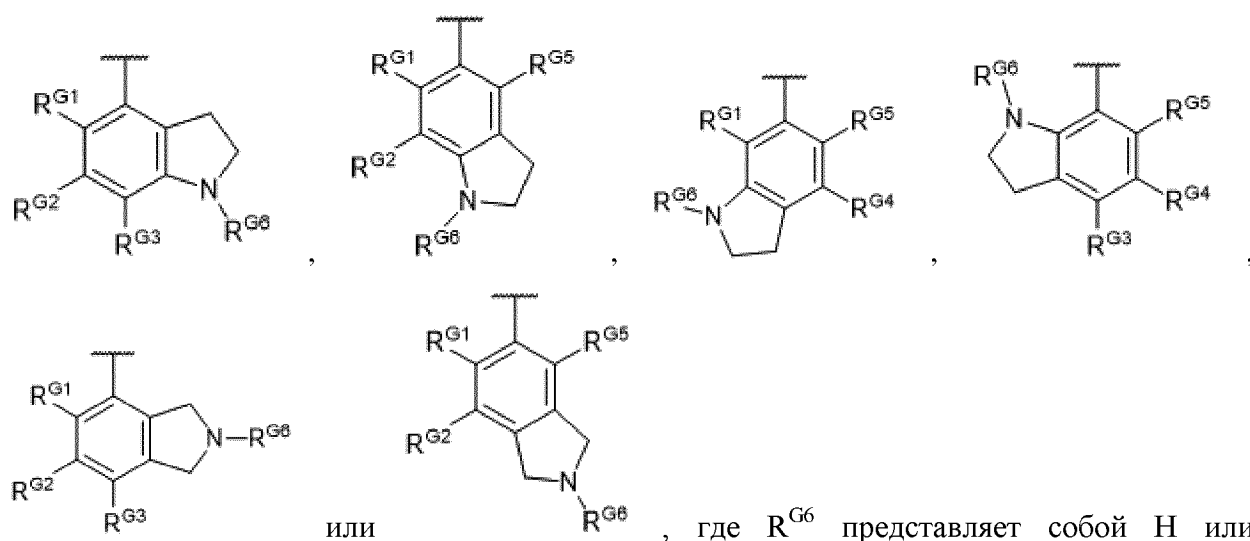


представляет собой . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой ; R^{G4} представляет собой Cl или F; и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой ; R^{G4} представляет собой H; и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой ; R^{G4} представляет собой ; и R^{G5} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл.

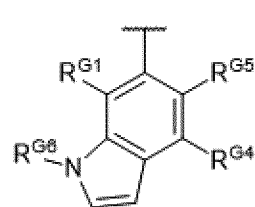
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой

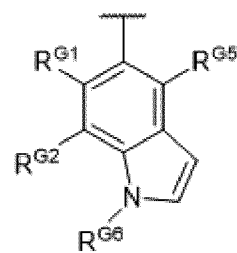
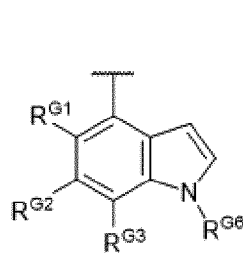
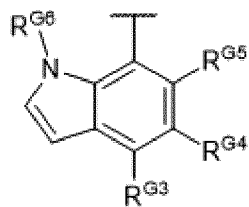


где R^{G6} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего

изобретения G представляет собой



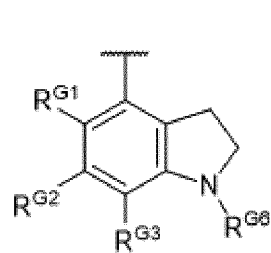
или



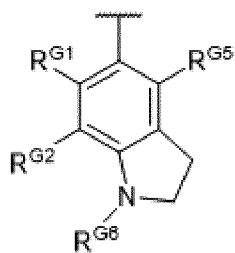
, где R^{G6} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} , и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила.

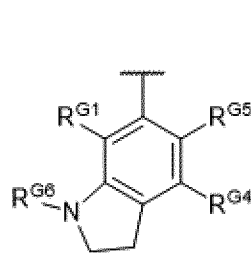
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой



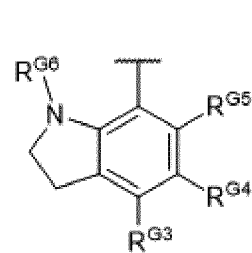
,



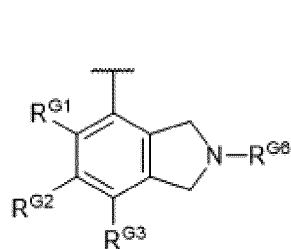
,



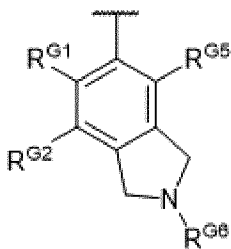
,



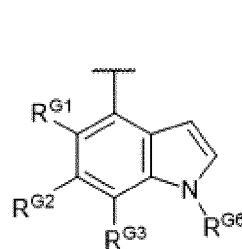
,



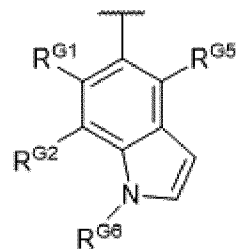
,



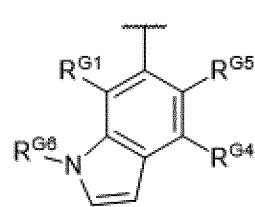
,



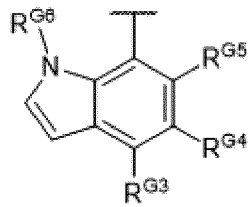
,



,



или



,

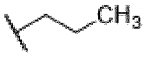
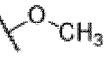
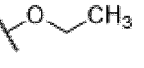
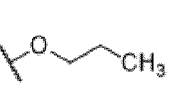
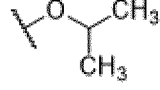
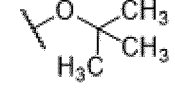
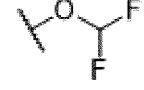
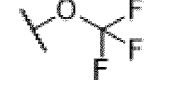
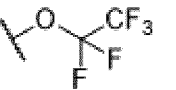
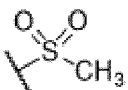
, где R^{G6} представляет собой H или

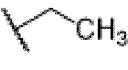
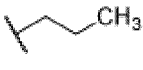
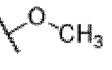
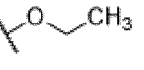
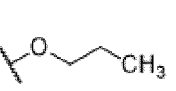
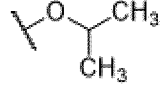
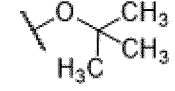
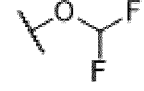
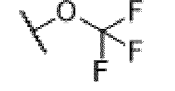
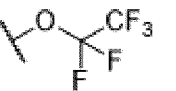
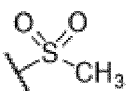
необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

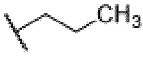
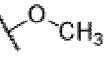
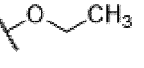
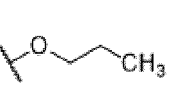
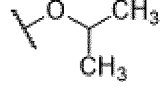
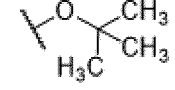
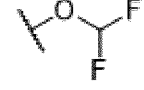
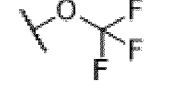
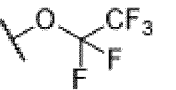
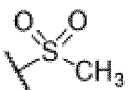
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G6} представляет собой H , или .

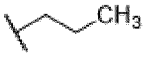
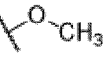
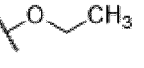
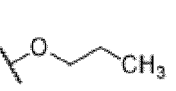
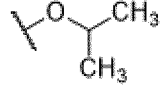
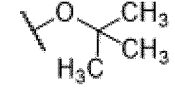
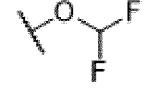
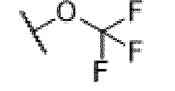
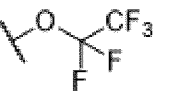
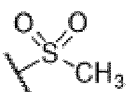
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G6} представляет собой H или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G6} представляет собой Н.

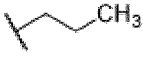
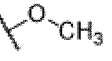
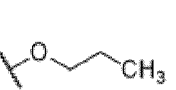
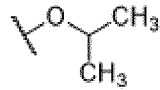
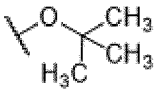
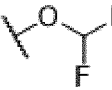
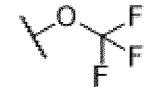
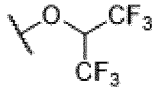
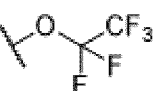
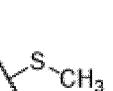
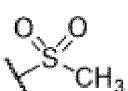
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой Н, F, , , , , , ,
, , , , ,
,  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой Н.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G2} представляет собой Н, F, , , , , , ,
, , , , ,
,  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G2} представляет собой Н.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G3} представляет собой Н, F, , , , , , ,
, , , , ,
,  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G3} представляет собой Н.

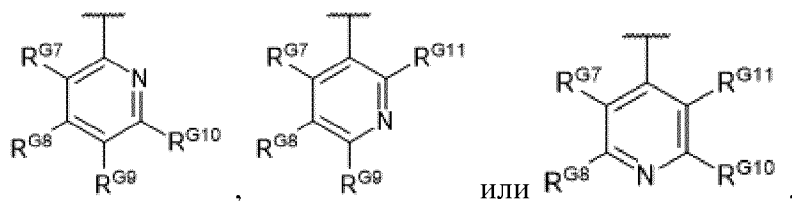
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G4} представляет собой Н, F, , , , , , ,
, , , , ,
,  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G4} представляет собой Н.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G5} представляет

с собой H, F, , , , , , ,
, , , , , ,
,  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G5} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения один или более R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения два или более R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения три или более R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} представляет собой H.

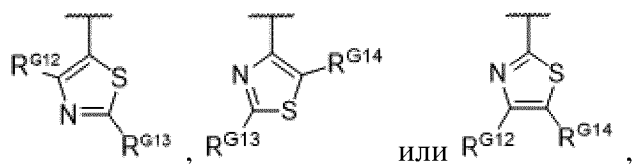
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой



где

каждый из R^{G7} , R^{G8} , R^{G9} , R^{G10} и R^{G11} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный -O- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный - C_1 - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный - C_1 - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{G7} и R^{G8} , R^{G8} и R^{G9} , R^{G9} и R^{G10} , и/или R^{G10} и R^{G11} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла, необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или C_2 - C_9 гетероцикла.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G7} , R^{G8} , R^{G9} , R^{G10} и R^{G11} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{G7} и R^{G8} , R^{G8} и R^{G9} , R^{G9} и R^{G10} , и/или

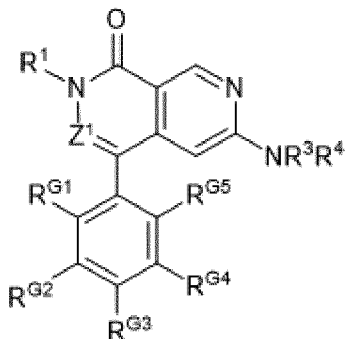


где

каждый из R^{G12} , R^{G13} и R^{G14} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O-C_3-C_6$ карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1-C_3$ алкил- C_3-C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1-C_3$ алкил- C_2-C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{G12} и R^{G14} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла, необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G12} , R^{G13} и R^{G14} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{G12} и R^{G14} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла, необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла.

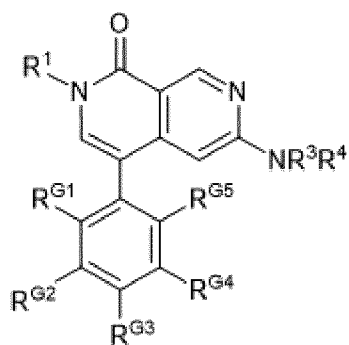
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение **формулы I** имеет структуру **формулы Ia**:



Формула Ia,

или их фармацевтически приемлемой соли.

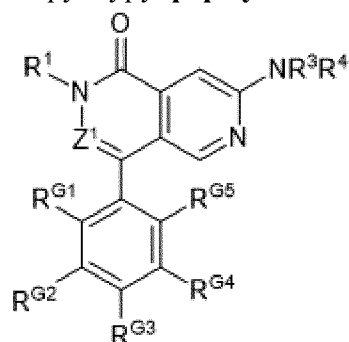
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение **формулы I** имеет структуру **формулы Ib**:



Формула Ib,

или их фармацевтически приемлемой соли.

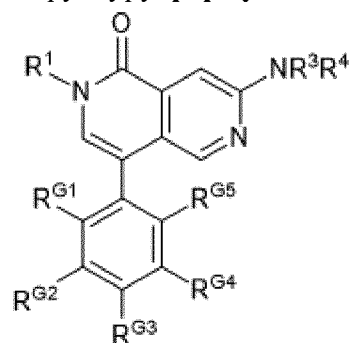
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение **формулы I** имеет структуру **формулы Ic**:



Формула Ic,

или их фармацевтически приемлемой соли.

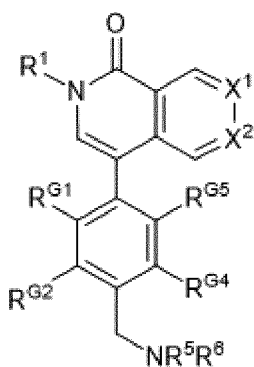
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение **формулы I** имеет структуру **формулы Id**:



Формула Id,

или их фармацевтически приемлемой соли.

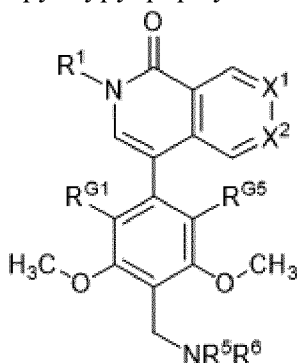
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение **формулы I** имеет структуру **формулы Ie**:



Формула Ie,

где каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл; или R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла или его фармацевтически приемлемой соли.

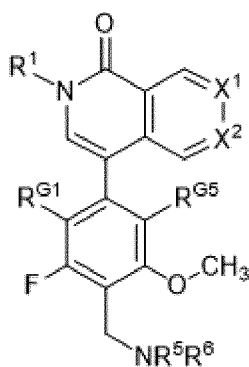
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **If**:



Формула If,

где каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл; или R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла или его фармацевтически приемлемой соли.

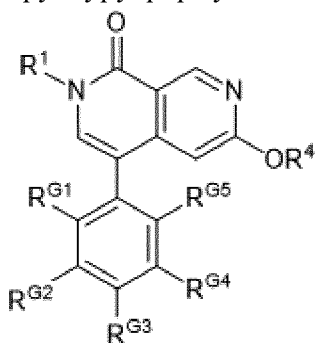
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **Ig**:



Формула Ig,

где каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл; или R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла или его фармацевтически приемлемой соли.

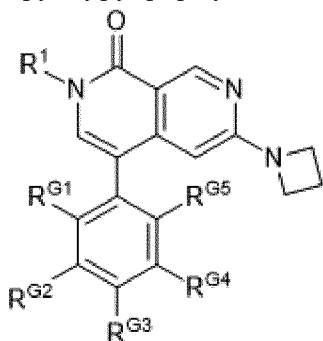
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **Ih**:



Формула Ih,

или их фармацевтически приемлемой соли.

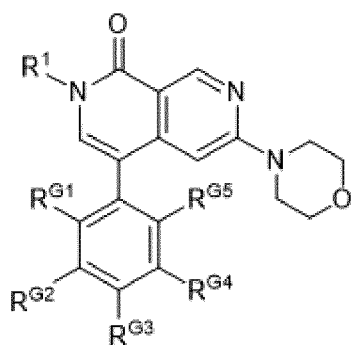
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **Ii**:



Формула Ii,

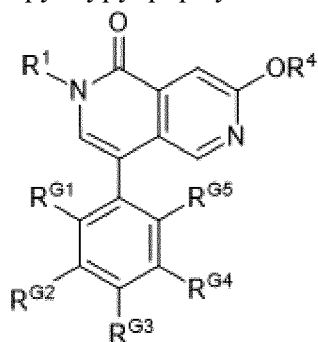
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **Ij**:

**Формула Ij,**

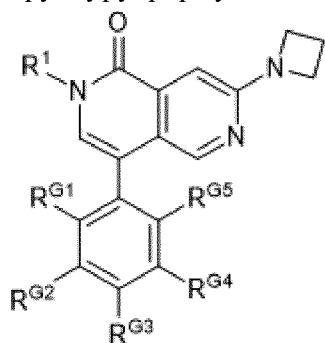
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **Ik**:

**Формула Ik,**

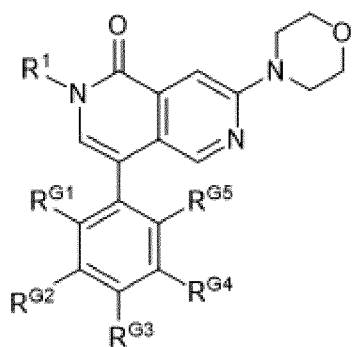
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **Im**:

**Формула Im,**

или их фармацевтически приемлемой соли.

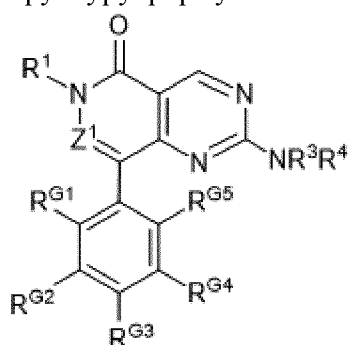
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **In**:



Формула In,

или их фармацевтически приемлемой соли.

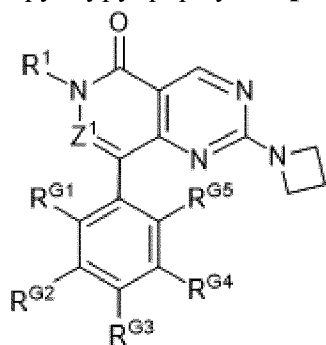
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **Io**:



Формула Io,

или их фармацевтически приемлемой соли.

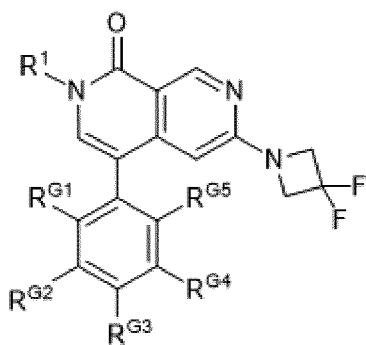
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **Ip**:



Формула Ip,

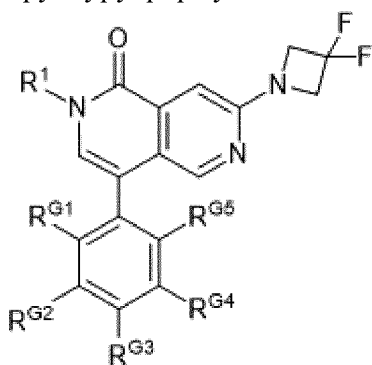
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **Iq**:

**Формула Iq,**

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **I** имеет структуру формулы **Ir**:

**Формула Ir,**

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение имеет структуру любого из соединений В1-В6 в Таблице 1 или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение имеет структуру любого из соединений В1-В3 и В6 в Таблице 1, или их фармацевтически приемлемой соли.

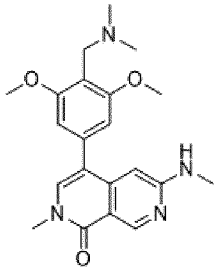
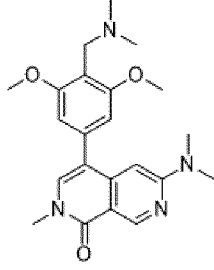
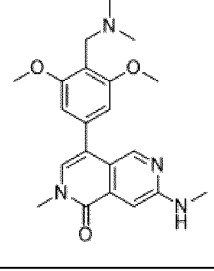
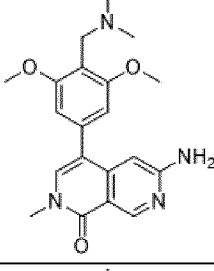
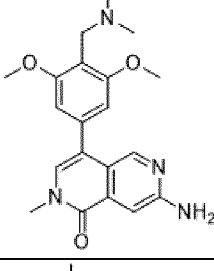
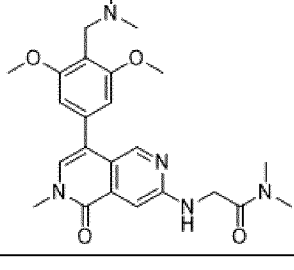
В одном аспекте в раскрытии представлено соединение, имеющее структуру любого из соединений В1-В6 в Таблице 1, или их фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте в раскрытии представлено соединение, имеющее структуру любого из соединений В1-В3 и В6 в Таблице 1, или их фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте в раскрытии представлено соединение, имеющее структуру любого из соединений В4 и В5 в Таблице 1, или их фармацевтически приемлемой соли.

Таблица 1. Соединения В1-В6 по данному описанию

Соединение №	Структура
--------------	-----------

B1	
B2	
B3	
B4	
B5	
B6	

В одном аспекте в данном раскрытии представлено соединение, имеющее структуру формулы II:

A-L-V

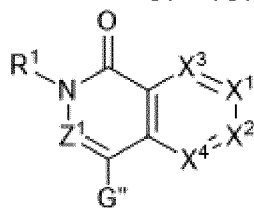
Формула II,

где

L представляет собой линкер;

B представляет собой деструктурирующий фрагмент; и

A имеет структуру формулы III:



Формула III,

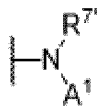
где

R¹ представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил или необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклл;

Z¹ представляет собой CR² или N;

R² представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил;

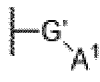
X¹ представляет собой N или CH, и X² представляет собой C-R^{7''}; или X¹ представляет собой C-R^{7''}, и X² представляет собой N или CH;

R^{7''} представляет собой , необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенный амина, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный сульфонамид, необязательно замещенный карбоциклл, имеющий от 3 до 6 атомов, или необязательно замещенный гетероциклл, имеющий от 3 до 6 атомов;

R^{7'} представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил или необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклл;

X³ представляет собой N или CH;

X⁴ представляет собой N или CH;

G'' представляет собой , необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклл, C₂-C₉ гетероциклл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил;

G' представляет собой необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикллен, C₂-C₉ гетероцикллен, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарилен; и

A¹ представляет собой связь между A и линкером,

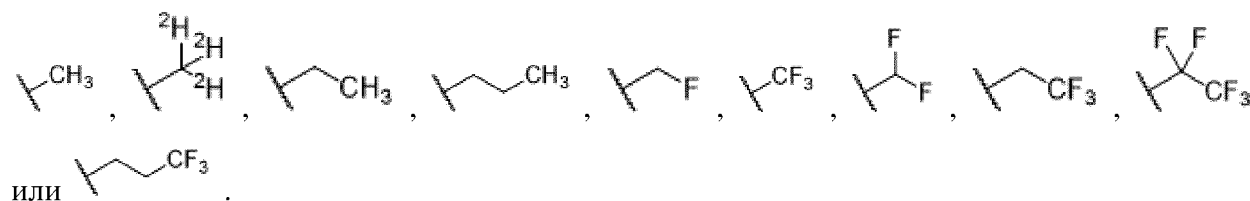
где G'' представляет собой $\text{—G}^{\cdot}\text{—A}^1$ или $R^{7''}$ представляет собой $\text{—N}^{\cdot}\text{—A}^1$ или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил или необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил представляет собой C_1 - C_6 перфторалкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой



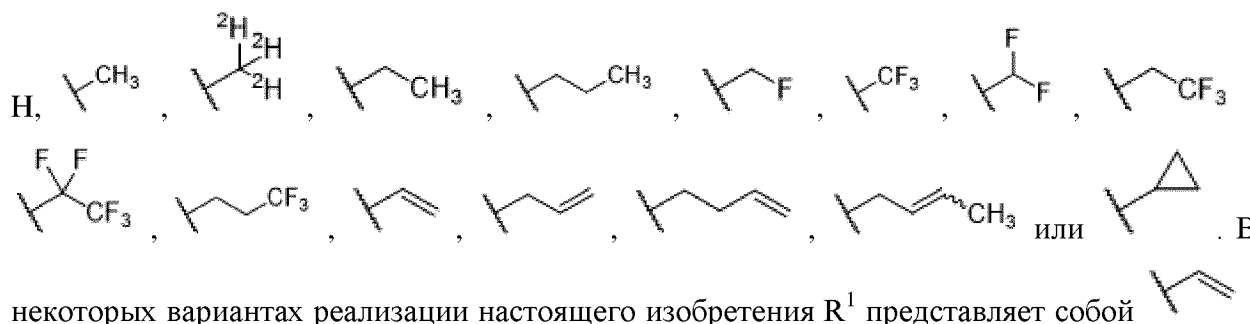
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой

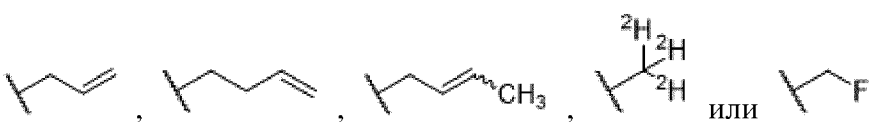


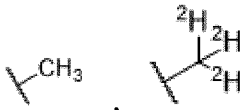
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой

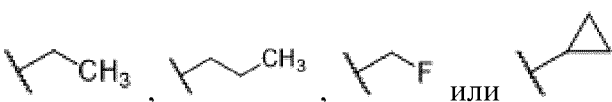


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой

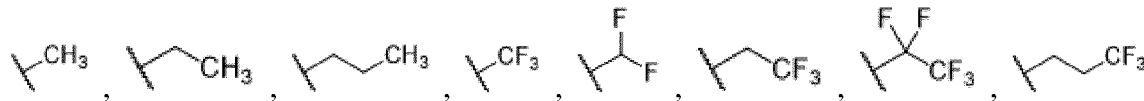


 . В некоторых вариантах

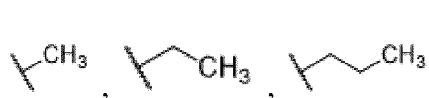
реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой H,  ,

 или  .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой

H,  или  .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой

H,  или  .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой

H или  .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой

H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации изобретения Z^1 представляет собой CR^2 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Z^1 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл или необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой H, F или  .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой F. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой  .

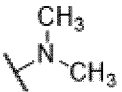
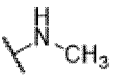
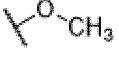
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет

собой $-NR^3R^4$ или $-OR^4$, где R^3 представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, и R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой $-NR^3R^4$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой $-OR^4$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

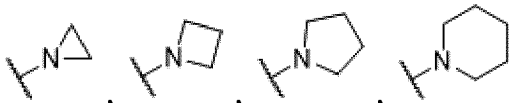
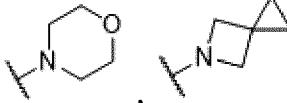
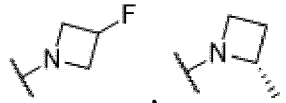
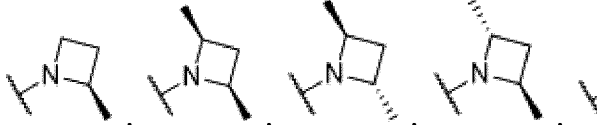
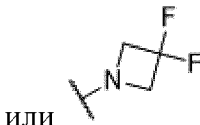
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой H, и R^4 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой метил, и R^4 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой .

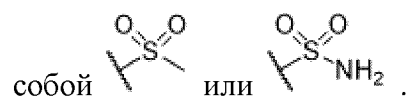
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой необязательно замещенный карбоциклил, имеющий от 3 до 6 атомов, или необязательно замещенный гетероциклил, имеющий от 3 до 6 атомов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой необязательно замещенный карбоциклил, имеющий от 3 до 6 атомов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, имеющий от 3 до 6 атомов.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой карбоциклил, содержащий от 3 до 6 атомов, или гетероциклил, имеющий от 3 до 6 атомов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой карбоциклил, имеющий от 3 до 6 атомов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой гетероциклил, имеющий от 3 до 6 атомов.

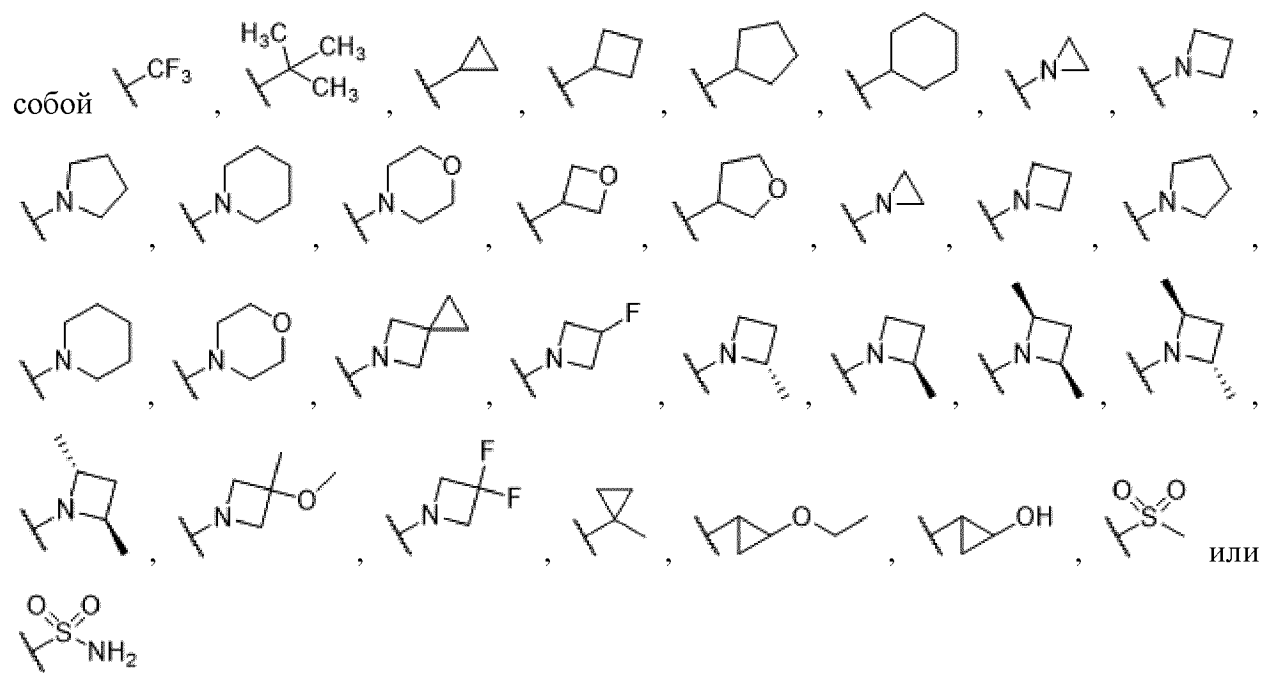
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой ,  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой , , ,  или .

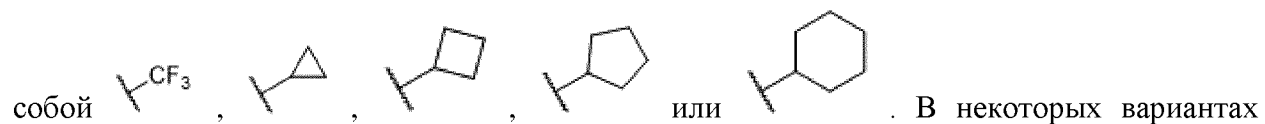
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет



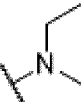
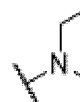
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет

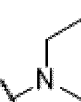
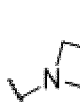


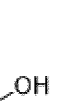
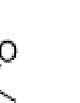
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой , , ,

, ,  или .

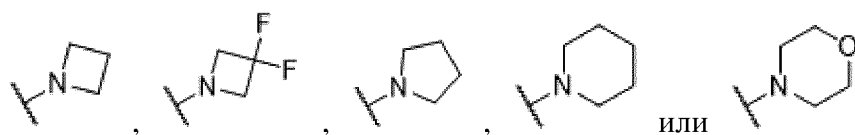
В некоторых вариантах реализации

настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой , , , ,

, , , , , , , ,

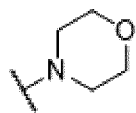
, , , , ,  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой



или . В некоторых вариантах

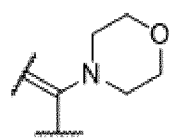
реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет собой или



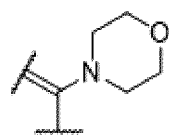
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой $C-R^{7''}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой $C-R^{7''}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой $C-R^{7''}$, и X^2 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой $C-R^{7''}$, и X^2 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой

N или CH, и X^2 представляет собой $C-NR^3R^4$, $C-OR^4$, или

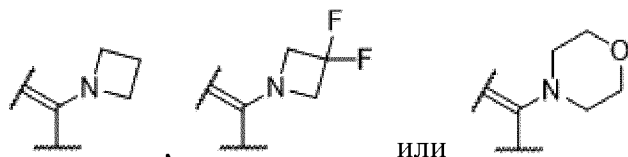


; или X^1 представляет собой $C-NR^3R^4$, $C-OR^4$, или



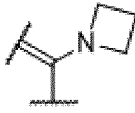
, и X^2 представляет собой N или CH. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой N или CH, и X^2 представляет собой C-

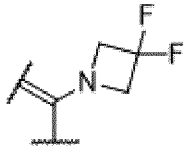
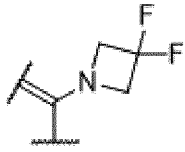
NR^3R^4 , или ; или X^1 представляет собой $C-NR^3R^4$,

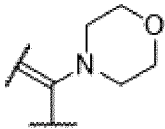
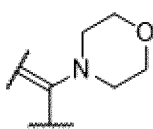


, и X^2 представляет собой N или CH. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой N или

CH, и X^2 представляет собой $C-NR^3R^4$ или ; или X^1 представляет собой C-

NR^3R^4 или , и X^2 представляет собой N или CH. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой N или CH, и X^2 представляет

собой $\text{C-NR}^3\text{R}^4$ или ; или X^1 представляет собой $\text{C-NR}^3\text{R}^4$ или , и X^2 представляет собой N или CH. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой N или CH, и X^2 представляет собой $\text{C-NR}^3\text{R}^4$ или

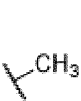
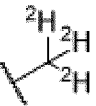
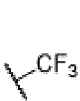
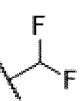
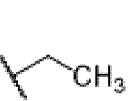
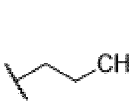
; или X^1 представляет собой $\text{C-NR}^3\text{R}^4$ или , и X^2 представляет собой N или CH.

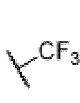
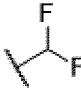
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $\text{R}^{7''}$ представляет собой $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^4$ или необязательно замещенный гетероцикл, имеющий от 3 до 6 атомов.

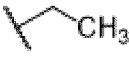
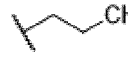
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой $\text{C-NR}^3\text{R}^4$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^1 представляет собой $\text{C-NR}^3\text{R}^4$, и X^2 представляет собой N.

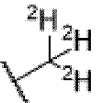
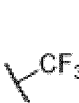
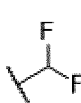
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой

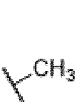
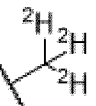
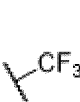
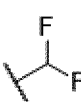
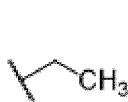
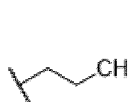
, , , ,  или . В некоторых вариантах

реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой  или . В

некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой ,  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения

R^3 представляет собой метил, этил, ,  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой

, , , ,  или . В некоторых вариантах

R⁴ представляет собой метил, этил, , , или .

N. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X^3 представляет собой СН.

N. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения X⁴ представляет собой СН.

N , и X^4 представляет собой N .

N_1 и X^4 представляет собой СН.

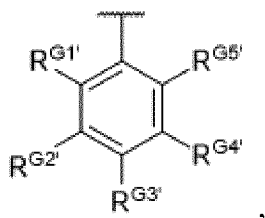
CH₄ и X⁴⁺ представляет собой N.

CH_4 и X^4 представляет собой CH_4 .

$$\vdash G' \rightarrow A^1$$

замещенный C₂-C₉ гетероарилен.

необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклиллен. В некоторых вариантах реализации



где

каждый из $R^{G1'}$, $R^{G2'}$, $R^{G3'}$, $R^{G4'}$ и $R^{G5'}$, независимо представляет собой H, A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный -O- C_3 - C_6 карбоциклил, необязательно замещенный - C_1 - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоциклил, необязательно замещенный - C_1 - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероциклил, гидроксил, тиол или необязательно замещенный amino; или $R^{G1'}$ и $R^{G2'}$, $R^{G2'}$ и $R^{G3'}$, $R^{G3'}$ и $R^{G4'}$, и/или $R^{G4'}$ и $R^{G5'}$, вместе с атомами углерода, к которым каждый из

них присоединен, объединяются с образованием $\textcircled{M}$; и $\textcircled{M}$ представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклил, любой из которых необязательно замещен A^1 , где один из $R^{G1'}$, $R^{G2'}$, $R^{G3'}$, $R^{G4'}$ и $R^{G5'}$, представляет собой A^1 или $\textcircled{M}$ замещен A^1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из $R^{G1'}$, $R^{G2'}$, $R^{G3'}$, $R^{G4'}$ и $R^{G5'}$, независимо представляет собой H, A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный -O- C_3 - C_6 карбоциклил, необязательно замещенный - C_1 - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоциклил, необязательно замещенный - C_1 - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероциклил, гидроксил, тиол или необязательно замещенный amino; или $R^{G1'}$ и $R^{G2'}$, $R^{G2'}$ и $R^{G3'}$, $R^{G3'}$ и $R^{G4'}$, и/или $R^{G4'}$ и $R^{G5'}$, вместе с атомами углерода, к которым каждый из

них присоединен, объединяются с образованием $\textcircled{M}$; и $\textcircled{M}$ представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил или необязательно замещенный C_2 - C_9

гетероциклил, любой из которых необязательно замещен A^1 , где один из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3} ,

R^{G_4} , и R^{G_5} , представляет собой A^1 или $\textcircled{M}$ замещен A^1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} , независимо представляет собой H, A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный -O- C_3 - C_6 карбоцикллил или необязательно замещенный - C_1 - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикллил; или R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} , и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами

углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием ; и

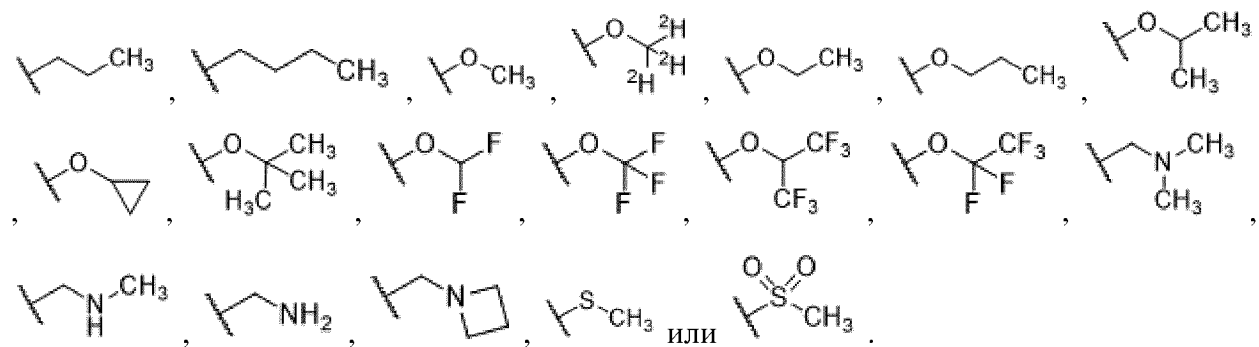
 представляет собой необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, любой из которых необязательно замещен A¹, где один

из $R^{G^1}, R^{G^2}, R^{G^3}, R^{G^4}$, и R^{G^5} , представляет собой A^1 или $\textcircled{M}$ замещен A^1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} , и R^{G5} , независимо представляет собой H, A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный -O- C_3 - C_6 карбоцикллил или необязательно замещенный - C_1 - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикллил.

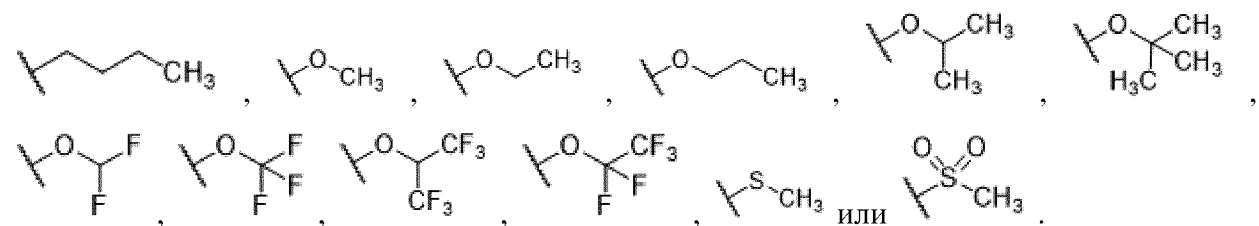
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} ,

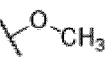
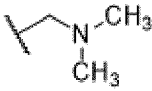
R^{G3} , R^{G4} , и R^{G5} , независимо представляет собой H, A^1 , F, Cl, , ,



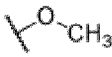
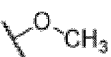
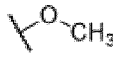
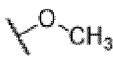
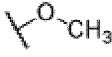
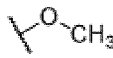
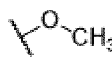
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} ,

R^{G3} , R^{G4} , и R^{G5} , независимо представляет собой H, A^1 , F, , , ,



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} , независимо представляет собой H, A^1 , F, Cl, , , , ,  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G3} представляет собой A^1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой A^1 ; R^{G4} представляет собой ; и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой A^1 ; R^{G4} представляет собой H; и R^{G5} представляет собой . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой A^1 ; R^{G4} представляет собой Cl или F; и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой A^1 ; R^{G4} представляет собой H; и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой A^1 ; R^{G4} представляет собой ; и R^{G5} представляет собой H.

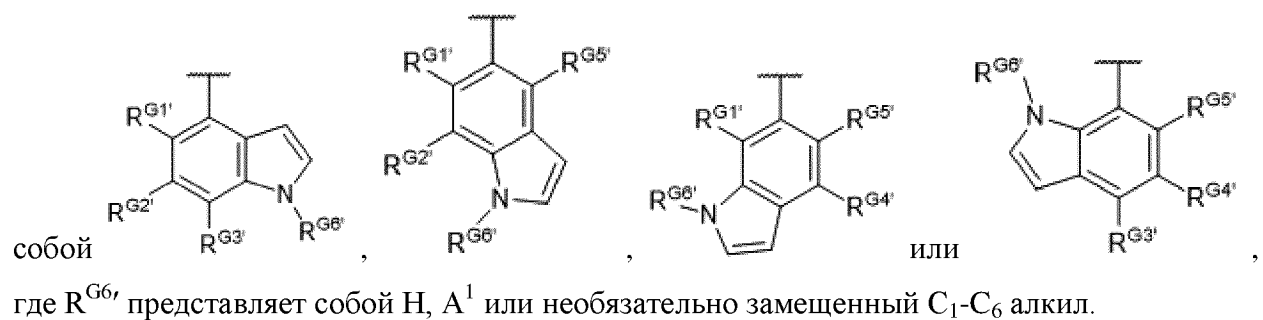
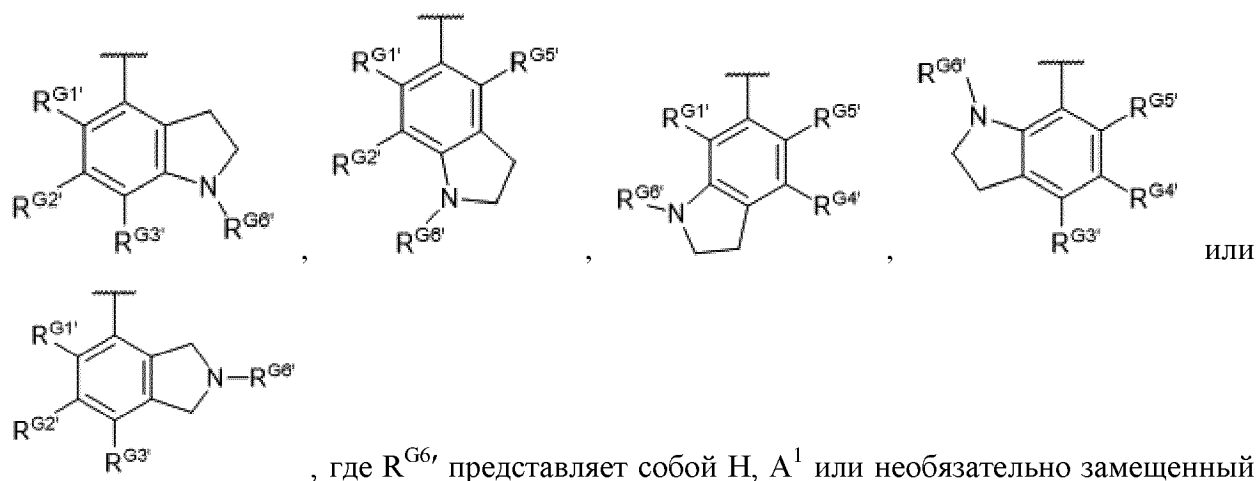
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} , и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием ; и  представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, который необязательно замещен A^1 , где

один из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} представляет собой A^1 , или  замещен A^1 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} , и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен,

объединяются с образованием ; и  представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, который необязательно замещен A^1 , где один из R^{G1} , R^{G2} ,

$R^{G3'}$, $R^{G4'}$ и $R^{G5'}$ представляет собой A^1 , или $\textcircled{M}$ замещен A^1 .

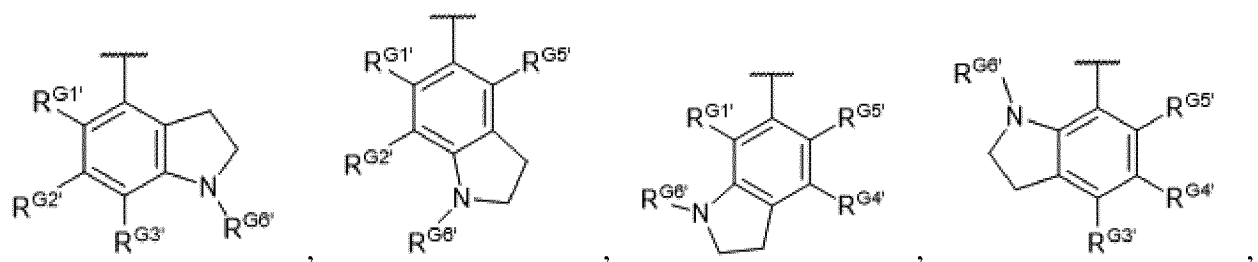
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G' представляет собой

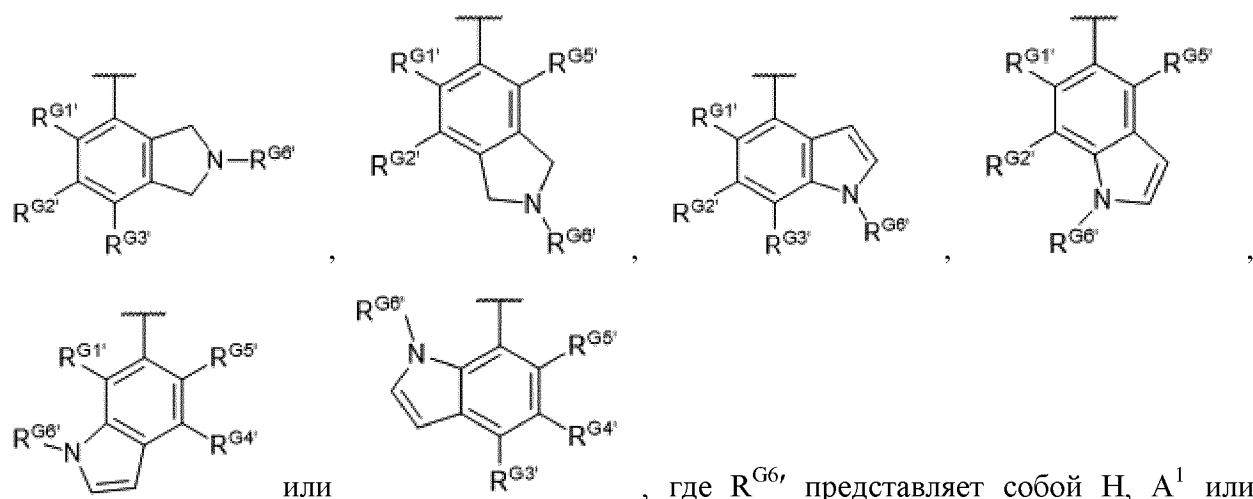


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{G1'}$ и $R^{G2'}$, $R^{G2'}$ и $R^{G3'}$, $R^{G3'}$ и $R^{G4'}$, и/или $R^{G4'}$ и $R^{G5'}$, вместе с атомами углерода, к которым каждый из них

присоединен, объединяются с образованием $\textcircled{M}$; и $\textcircled{M}$ представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, любой из которых необязательно замещен A^1 , где один из $R^{G1'}$, $R^{G2'}$, $R^{G3'}$, $R^{G4'}$ и $R^{G5'}$ представляет собой A^1 , или $\textcircled{M}$ замещен A^1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G' представляет собой





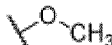
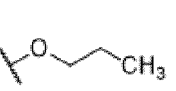
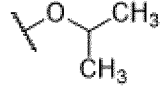
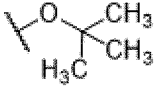
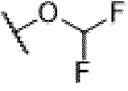
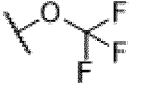
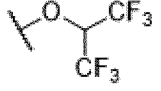
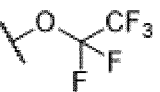
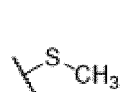
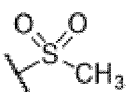
, где $R^{G6'}$ представляет собой H, A^1 или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

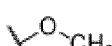
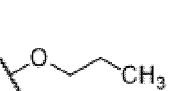
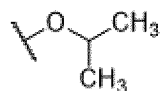
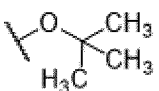
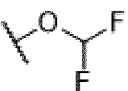
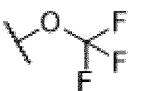
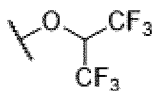
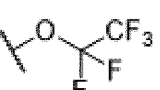
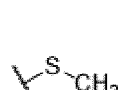
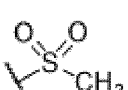
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{G6'}$ представляет собой H, A^1 , ,  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{G6'}$ представляет собой H, A^1 или .

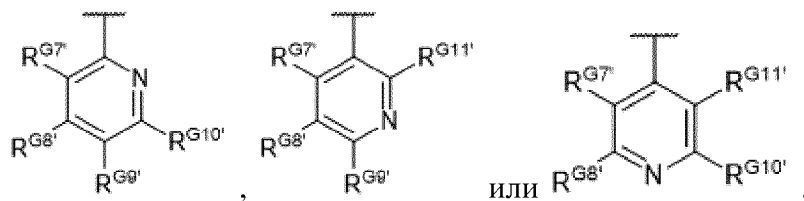
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{G6'}$ представляет собой H или A^1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{G6'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{G6'}$ представляет собой A^1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{G1'}$ представляет собой H, A^1 , F, , , , , , , , , , , , , ,  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{G1'}$ представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{G2'}$ представляет собой H, A^1 , F, , , , , , , , , , , , , ,  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{G2'}$ представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G' представляет собой



где

каждый из R^{G7} , R^{G8} , R^{G9} , R^{G10} и R^{G11} , независимо представляет собой H, A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный amino; или R^{G7} и R^{G8} , R^{G8} и R^{G9} , R^{G9} и R^{G10} , и/или R^{G10} и R^{G11} , вместе с атомами углерода, к которым каждый

из них присоединен, объединяются с образованием  ; и  представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, или C_2 - C_9 гетероцикл, любой из которых необязательно замещен A^1 , где один из R^{G7} , R^{G8} , R^{G9} , R^{G10} и R^{G11} , представляет собой A^1 ;

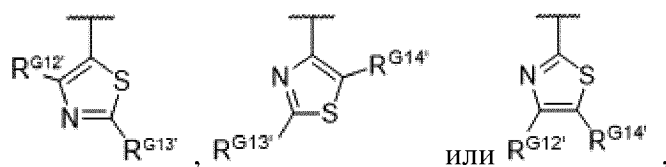
или  замещен A^1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G7} , R^{G8} , R^{G9} , R^{G10} и R^{G11} , независимо представляет собой H, A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный amino; или R^{G7} и R^{G8} , R^{G8} и R^{G9} , R^{G9} и R^{G10} , и/или R^{G10} и R^{G11} , вместе с атомами углерода, к которым каждый

из них присоединен, объединяются с образованием  ; и  представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, или C_2 - C_9 гетероцикл, любой из которых

собой H; R^{G8} представляет собой ---O---CH_3 ; R^{G9} представляет собой A^1 ; и R^{G11} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G' представляет собой



где

каждый из $R^{G12'}$, $R^{G13'}$ и $R^{G14'}$ независимо представляет собой H, A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный amino; или $R^{G12'}$ и $R^{G14'}$, вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с

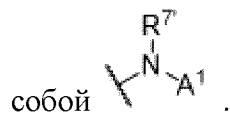
образованием ---M--- ; и ---M--- представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, любой из которых необязательно замещен A^1 , где один из $R^{G12'}$, $R^{G13'}$ и $R^{G14'}$ представляет собой A^1 ; или ---M--- замещен A^1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из $R^{G12'}$, $R^{G13'}$ и $R^{G14'}$ независимо представляет собой H, A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный amino; или $R^{G12'}$ и $R^{G14'}$, вместе с атомами углерода, к

которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием ---M--- ; и ---M--- представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный

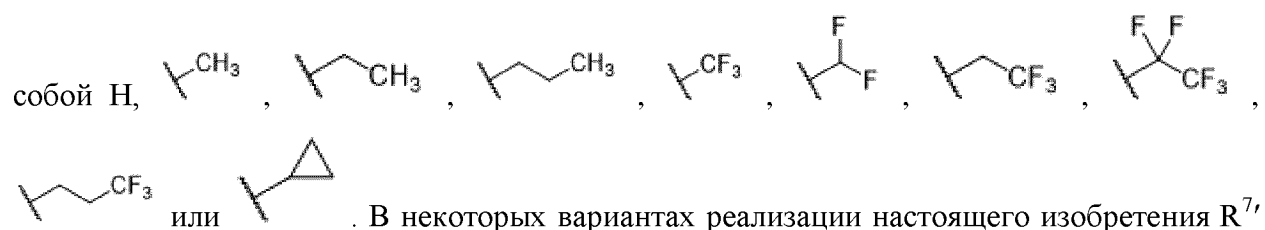
C_3-C_{10} карбоцикллил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероцикллил, любой из которых необязательно замещен A^1 , где один из R^{G12} , R^{G13} , и R^{G14} , представляет собой A^1 ; или $\textcircled{M}$ замещен A^1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7''}$ представляет



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7'}$ представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикллил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7'}$ представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7'}$ представляет

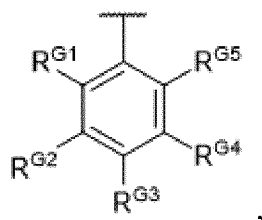


. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7'}$ представляет собой H или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $R^{7'}$ представляет собой .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G'' представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикллил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероцикллил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G'' представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G'' представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикллил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероцикллил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G'' представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G'' представляет собой



где

каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амина; или R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} , и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла, необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла.

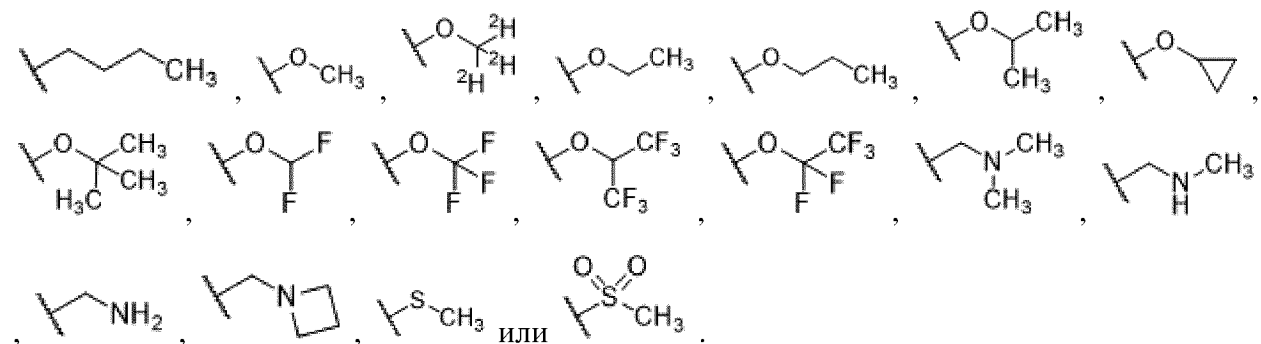
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амина; или R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} , и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла, необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла.

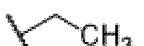
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл или необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл; или R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} , и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла.

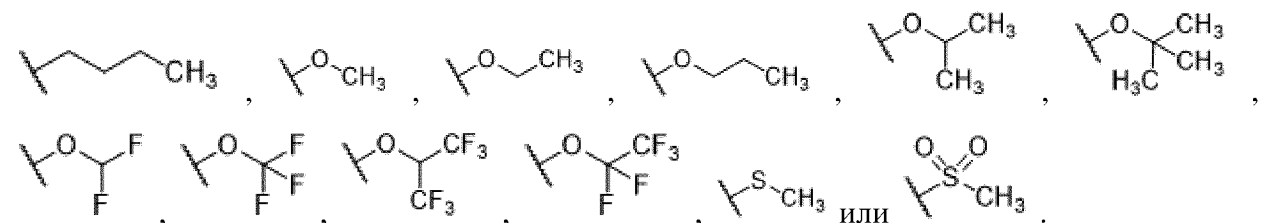
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 -

C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоцикллил или необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₂-C₅ гетероцикллил.

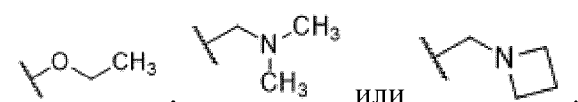
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, F, Cl, , , ,

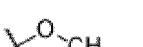
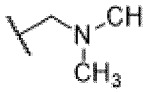


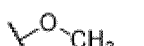
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, F, , , ,

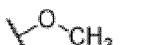
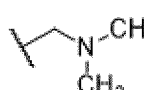


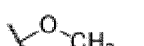
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, F, Cl, , , ,



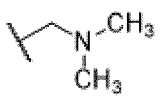
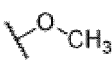
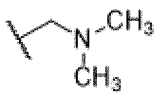
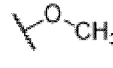
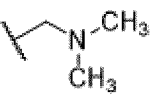
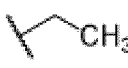
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой ; R^{G4}

представляет собой ; и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой

; R^{G3} представляет собой ; R^{G4} представляет собой H; и R^{G5}

представляет собой . В некоторых вариантах реализации настоящего

изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3}

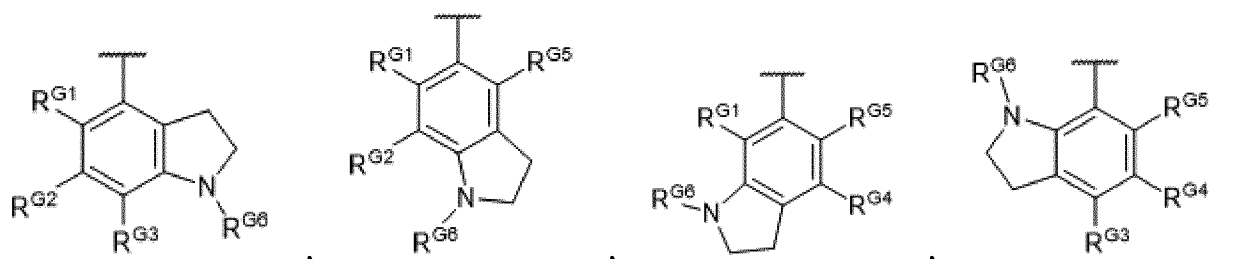
представляет собой  ; R^{G4} представляет собой Cl или F; и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой  ; R^{G3} представляет собой  ; R^{G4} представляет собой H; и R^{G5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой  ; R^{G3} представляет собой  ; R^{G4} представляет собой  ; и R^{G5} представляет собой H.

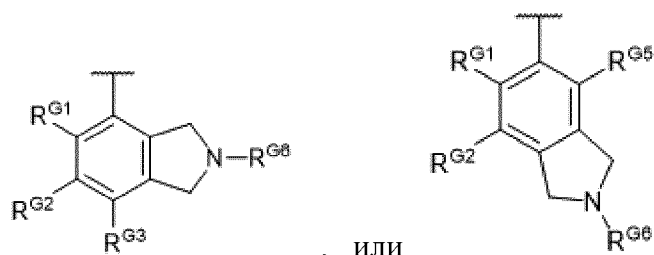
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила.

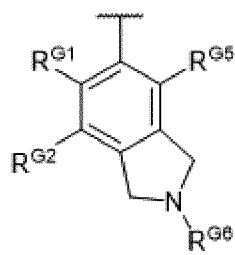
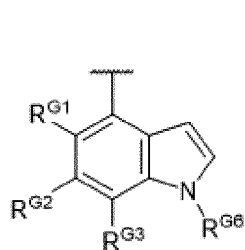
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G'' представляет собой

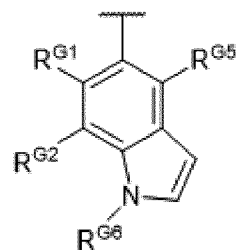




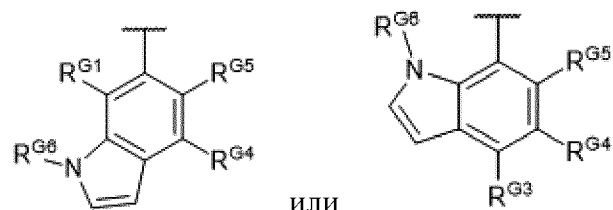
, или

, где R^{G6} представляет собой H илинеобязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящегоизобретения G'' представляет собой

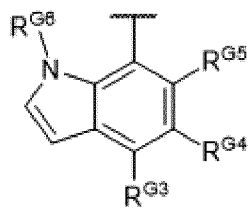
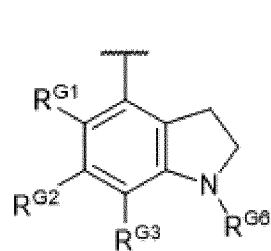
,



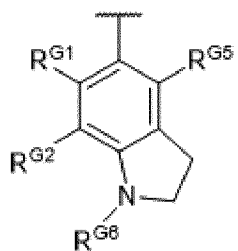
,



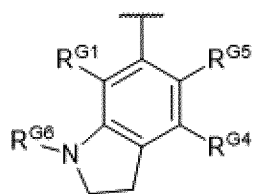
или

, где R^{G6} представляет собой H илинеобязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G'' представляет собой

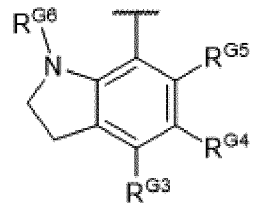
,



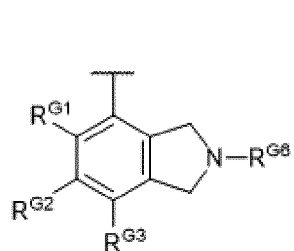
,



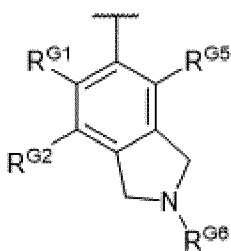
,



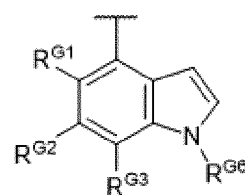
,



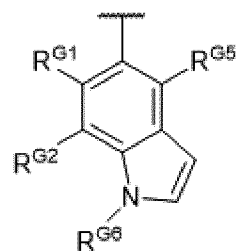
,



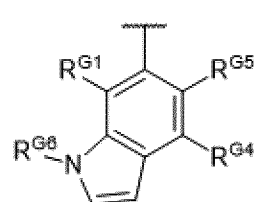
,



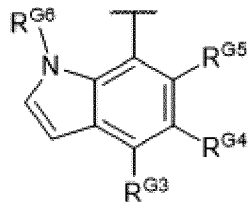
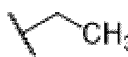
,



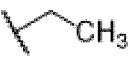
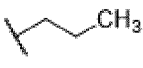
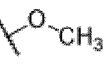
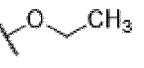
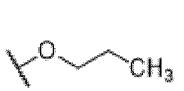
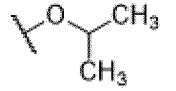
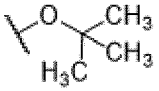
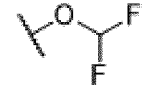
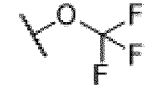
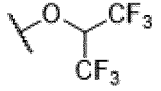
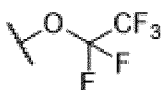
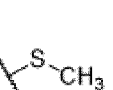
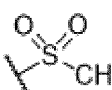
,



или

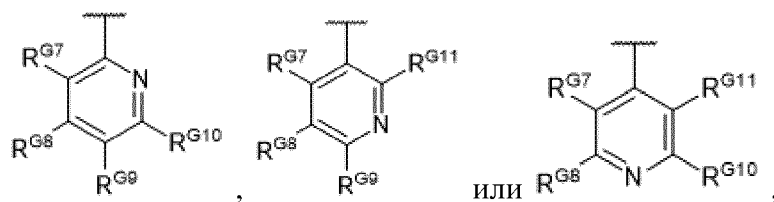
, где R^{G6} представляет собой H илинеобязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G6} представляетсобой H ,  или .

изобретения R^{G4} представляет собой Н.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G5} представляет собой Н, F, , , , , , , , , , , , , ,  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G5} представляет собой Н.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения один или более R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} представляет собой Н. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения два или более R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} представляет собой Н. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения три или более R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} представляет собой Н. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} представляет собой Н.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G'' представляет собой



где

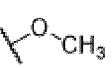
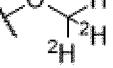
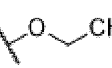
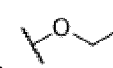
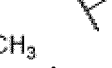
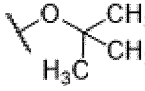
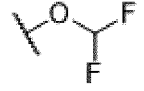
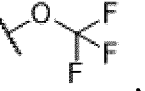
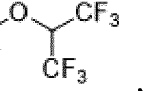
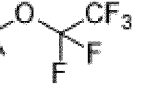
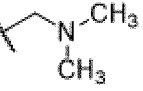
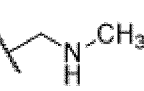
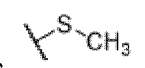
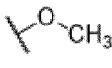
каждый из R^{G7} , R^{G8} , R^{G9} , R^{G10} и R^{G11} независимо представляет собой Н, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{G7} и R^{G8} , R^{G8} и R^{G9} , R^{G9} и R^{G10} , и/или R^{G10} и R^{G11} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла, необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или C_2 - C_9 гетероцикла.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G7} , R^{G8} , R^{G9} , R^{G10} и R^{G11} независимо представляет собой Н, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно

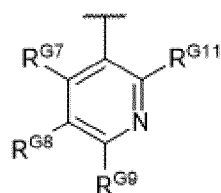
замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{G7} и R^{G8}, R^{G8} и R^{G9}, R^{G9} и R^{G10}, и/или R^{G10} и R^{G11}, вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного C₃-C₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного C₂-C₉ гетероарила или C₂-C₉ гетероциклила.

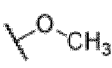
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G7}, R^{G8}, R^{G9}, R^{G10} и R^{G11} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоциклил или необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₂-C₅ гетероциклил; или R^{G7} и R^{G8}, R^{G8} и R^{G9}, R^{G9} и R^{G10}, и/или R^{G10} и R^{G11}, вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного C₃-C₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного C₂-C₉ гетероарила или C₂-C₉ гетероциклила.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G7}, R^{G8}, R^{G9}, R^{G10} и R^{G11} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоциклил или необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₂-C₅ гетероциклил.

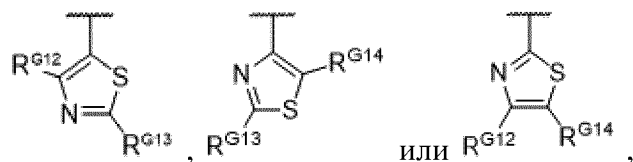
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G7}, R^{G8}, R^{G9}, R^{G10} и R^{G11} независимо представляет собой H, F, Cl, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G8} представляет собой .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G'' представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{G7} представляет собой H; R^{G8} представляет собой ; R^{G9} представляет собой H; и R^{G11} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения G'' представляет собой

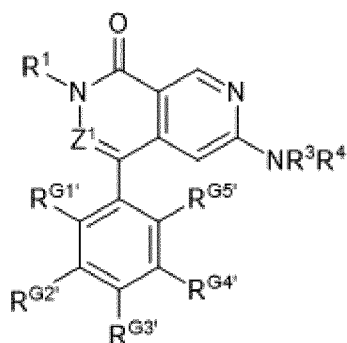


где

каждый из R^{G12} , R^{G13} и R^{G14} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{G12} и R^{G14} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла, необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{G12} , R^{G13} и R^{G14} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{G12} и R^{G14} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла, необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла.

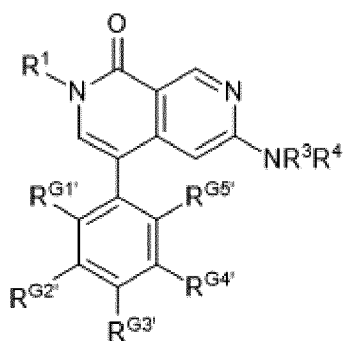
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы **IIIa**:



Формула IIIa,

или их фармацевтически приемлемой соли.

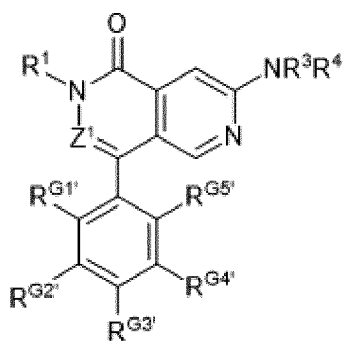
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы **IIIb**:



Формула IIIb,

или их фармацевтически приемлемой соли.

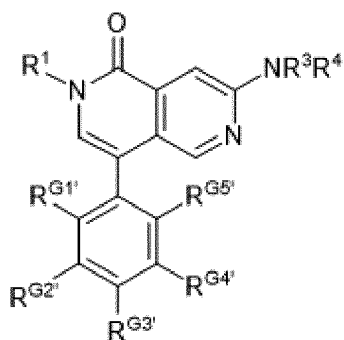
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы **IIIc**:



Формула IIIc,

или их фармацевтически приемлемой соли.

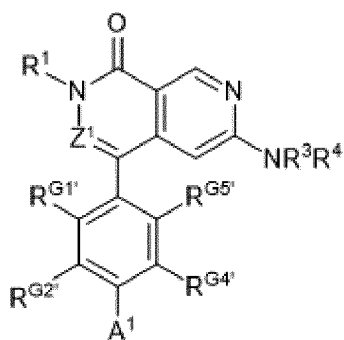
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы **IIId**:



Формула IIId,

или их фармацевтически приемлемой соли.

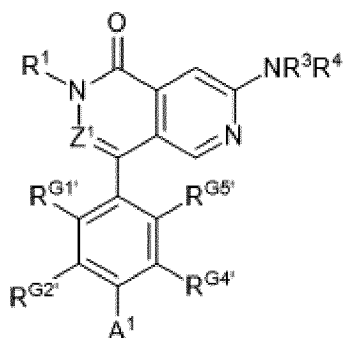
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы **IIIe**:



Формула IIIe,

или их фармацевтически приемлемой соли.

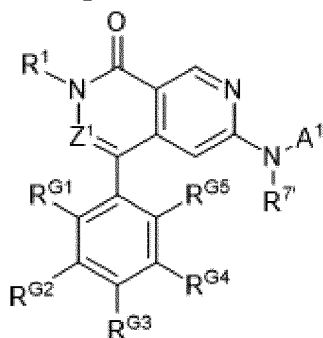
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIf:



Формула IIIf,

или их фармацевтически приемлемой соли.

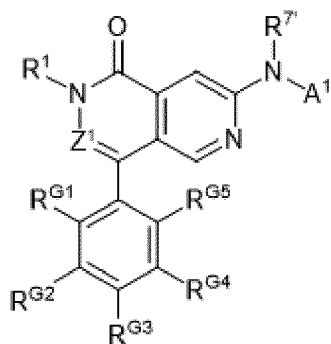
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIg:



Формула IIIg,

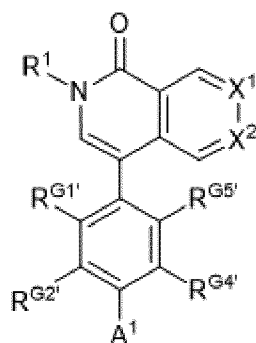
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIh:

**Формула IIIh,**

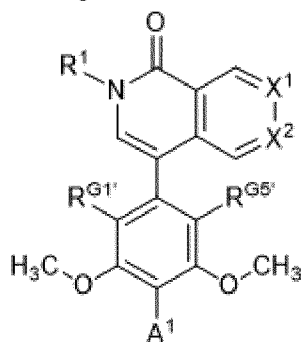
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIi:

**Формула IIIi,**

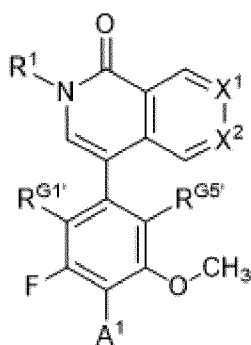
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIj:

**Формула IIIj,**

или их фармацевтически приемлемой соли.

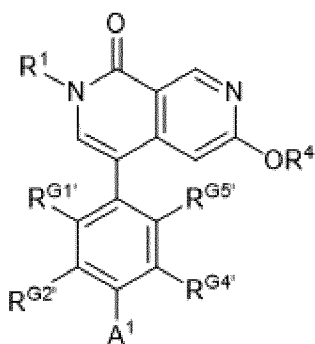
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIk:



Формула IIIк,

или их фармацевтически приемлемой соли.

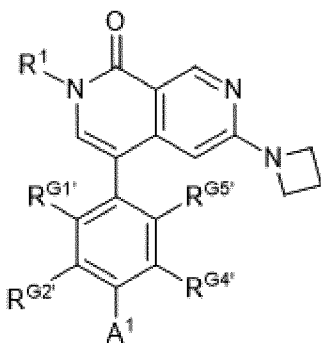
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIм:



Формула IIIм,

или их фармацевтически приемлемой соли.

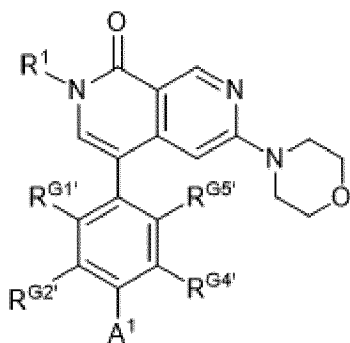
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIн:



Формула IIIн,

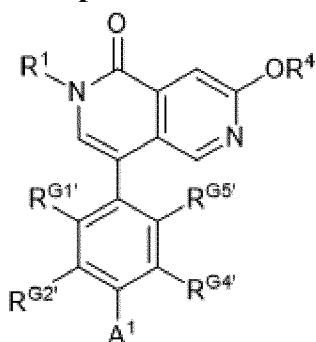
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIо:

**Формула IIIo,**

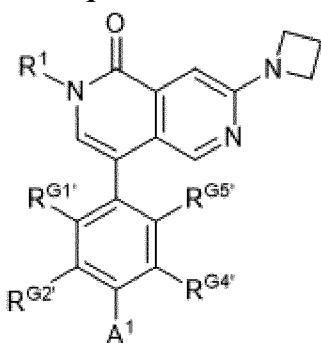
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIр:

**Формула IIIр,**

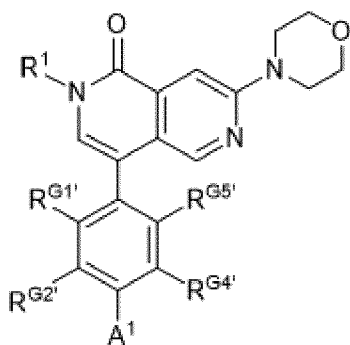
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIq:

**Формула IIIq,**

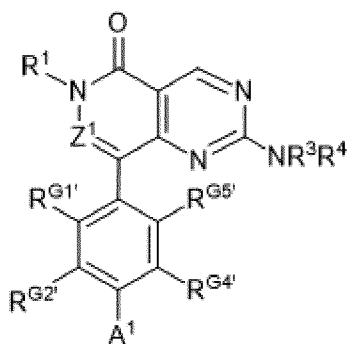
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIr:

**Формула IIIr,**

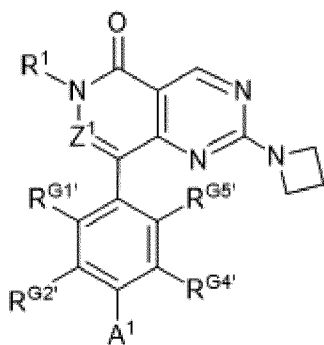
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIs:

**Формула IIIs,**

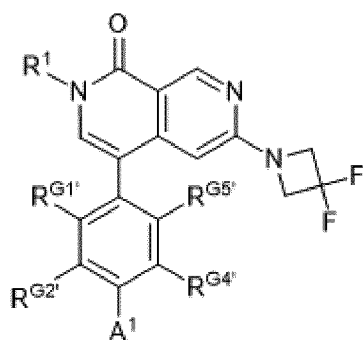
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIt:

**Формула IIIt,**

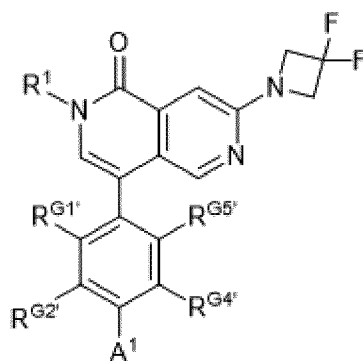
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIu:

**Формула III,**

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения А имеет структуру формулы IIIv:

**Формула IIIv,**

или их фармацевтически приемлемой соли.

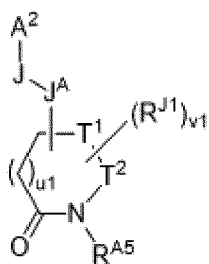
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения деструктирующий фрагмент представляет собой фрагмент, связывающий убиквитинлигазу.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фрагмент, связывающий убиквитинлигазу, включает лиганды цереблону, лиганды IAP (ингибиторы апоптоза), мышинный двойной 2 гомолог (MDM2) или лиганды фон Гиппеля-Линдау (VHL) или их производные или аналоги.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения деструктирующий фрагмент представляет собой фрагмент, связывающий убиквитинлигазу.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фрагмент, связывающий убиквитинлигазу, включает лиганды цереблону, лиганды IAP (ингибиторы апоптоза), мышинный двойной 2 гомолог (MDM2) или лиганды фон Гиппеля-Линдау (VHL) или их производные или аналоги.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения деструктирующий фрагмент содержит структуру формулы Y:



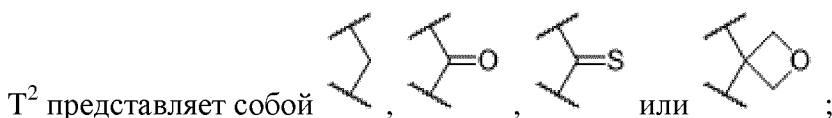
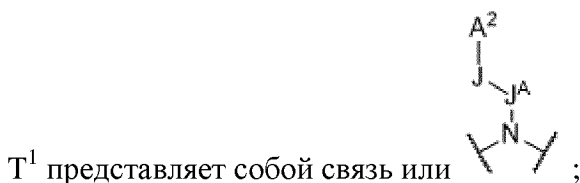
Формула Y,

где

A^2 представляет собой связь между разрушающим фрагментом и линкером;

v_1 равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u_1 равно 1, 2 или 3;



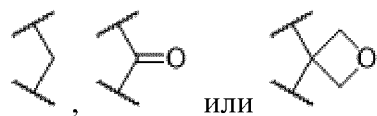
R^{5A} представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил;

каждый R^{J1} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил;

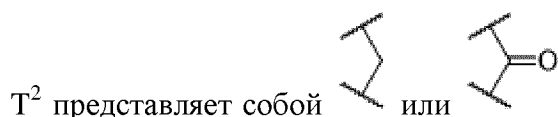
J^A отсутствует, представляет собой O, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил; и

J отсутствует, представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклический, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арилен, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклический или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, или их фармацевтически приемлемой соли.

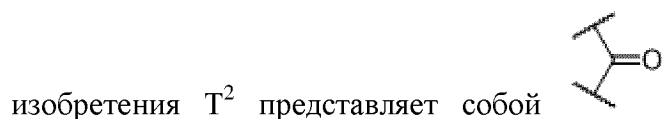
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения T^2 представляет собой



. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения



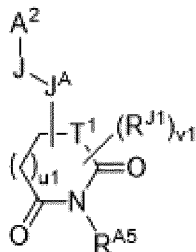
. В некоторых вариантах реализации настоящего



. В некоторых вариантах реализации

настоящего изобретения T^2 представляет собой .

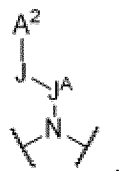
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **Y** имеет структуру формулы **Y1**:



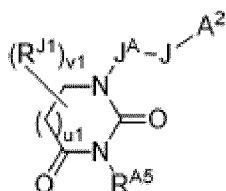
Формула Y1,

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения T^1 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения T^1 представляет собой



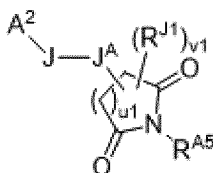
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **Y** имеет структуру формулы **Y2**:



Формула Y2,

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **Y** имеет структуру формулы **Z**:



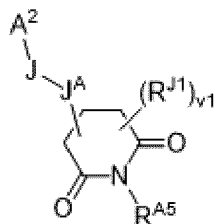
Формула Z,

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $u1$ равно 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $u1$ равно 2. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $u1$ равно 3.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **Z**

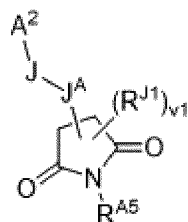
имеет структуру формулы **AA0**:



Формула AA0,

или их фармацевтически приемлемой соли.

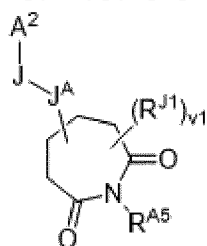
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **Z** имеет структуру формулы **AB**:



Формула AB,

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **Z** имеет структуру формулы **AC**:



Формула AC,

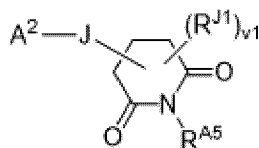
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения J^A отсутствует. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения J^A представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения J^A представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения J^A представляет собой O или необязательно замещенный амино.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения J^A представляет собой



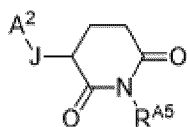
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **AA0** имеет структуру формулы **AA0**:

**Формула AA,**

или их фармацевтически приемлемой соли.

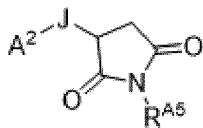
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $v1$ представляет собой 0, 1, 2, или 3. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $v1$ равно 0. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $v1$ равно 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $v1$ равно 2. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $v1$ равно 3.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы AA имеет структуру формулы AA1:

**Формула AA1,**

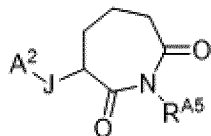
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы AB имеет структуру формулы AB1:

**Формула AB1,**

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы AC имеет структуру формулы AC1:

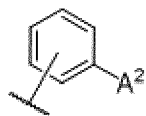
**Формула AC1,**

или их фармацевтически приемлемой соли.

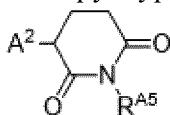
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения J отсутствует. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения J представляет собой незамещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен или необязательно замещенный C_6 - C_{10} арилен. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения J представляет собой незамещенный C_2 - C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения J представляет собой необязательно замещенный гетероциклилен. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения J представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арилен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения J представляет собой



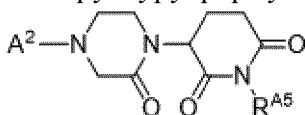
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы AA имеет структуру формулы AA2:



Формула AA2,

или их фармацевтически приемлемой соли.

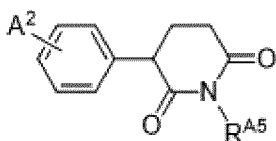
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы AA имеет структуру формулы AA3:



Формула AA3,

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы AA имеет структуру формулы AA4:

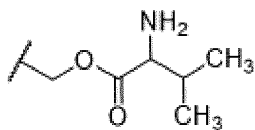


Формула AA4,

или их фармацевтически приемлемой соли.

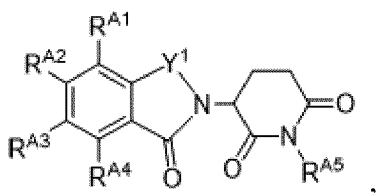
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения



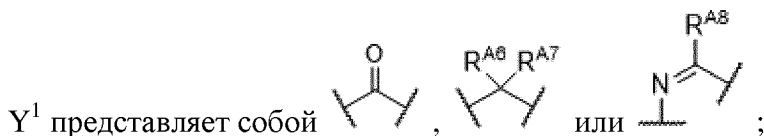
R^{A5} представляет собой

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы AA имеет структуру формулы A:



Формула А

где

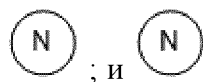


R^{A5} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

R^{A6} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил; и R^{A7} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил; или R^{A6} и R^{A7} , вместе с атомом углерода, с которым каждый связан, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоцикл или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероцикл; или R^{A6} и R^{A7} , вместе с атомом углерода, с которым каждый связан, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоцикл или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероцикл;

R^{A8} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

каждый из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2 , галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O-C_3-C_6$ карбоцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{A1} и R^{A2} , R^{A2} и R^{A3} , и/или R^{A3} и R^{A4} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием

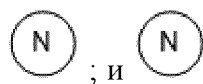


представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, или C_2-C_9 гетероцикл, любой из которых необязательно замещен A^2 , где один из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и

R^{A4} представляет собой A^2 , или  замещен A^2 , или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2 , галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10}

карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3}, и/или R^{A3} и R^{A4}, вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием



; и представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, или C₂-C₉ гетероциклил, любой из которых необязательно замещен A², где один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A², или замещен A², или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой H, A², галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоциклил, гидроксил, необязательно замещенный амино; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} или R^{A3} и R^{A4}, вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием



; и представляет собой необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, который необязательно замещен A², где один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A², или замещен A².

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{A1}, R^{A2},

R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A², F, , , или ; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3}, или R^{A3} и R^{A4}, вместе с атомами углерода, к

которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием ; и представляет собой необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, который необязательно замещен A², где один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A², или замещен A².

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A1} представляет собой A². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A2} представляет собой A². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A3} представляет

собой A^2 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A4} представляет собой A^2 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой A^2 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой H или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Y^1 представляет собой

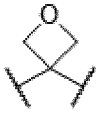


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Y^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения

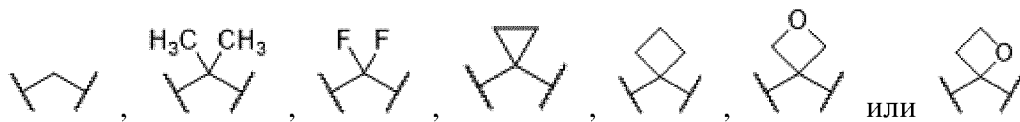
Y^1 представляет собой .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{A6} и R^{A7} независимо представляет собой H, F, ,  или ; или R^{A6} и R^{A7} ,

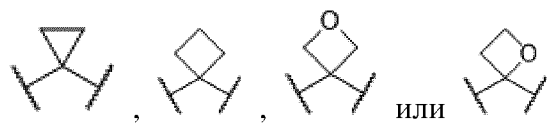
вместе с атомом углерода, с которым каждый связан, образуют , , ,

или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A6} представляет собой H, и R^{A7} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Y^1 представляет собой

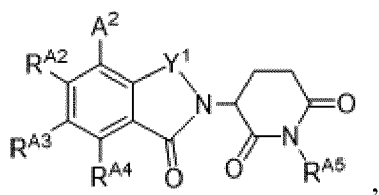


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Y^1 представляет собой , ,



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Y^1 представляет собой .

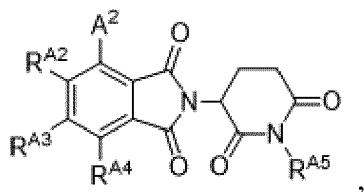
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **A** имеет структуру формулы **A1**:



Формула A1

или их фармацевтически приемлемой соли.

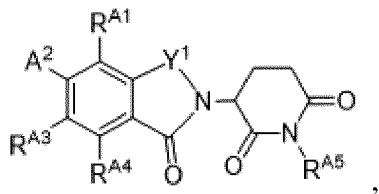
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **A** имеет структуру формулы **A2**:



Формула A2

или их фармацевтически приемлемой соли.

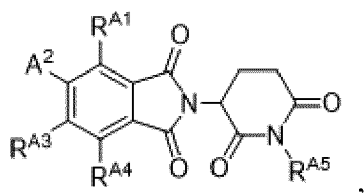
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **A** имеет структуру формулы **A3**:



Формула A3

или их фармацевтически приемлемой соли.

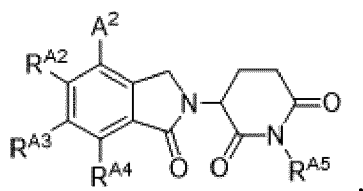
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **A** имеет структуру формулы **A4**:



Формула A4

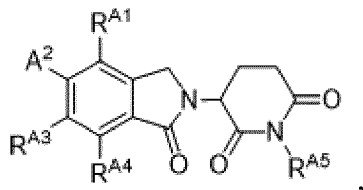
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **A** имеет структуру формулы **A5**:

**Формула A5**

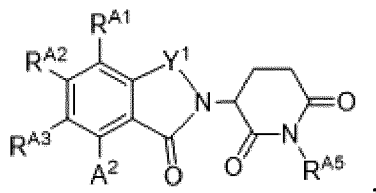
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **A** имеет структуру формулы **A6**:

**Формула A6**

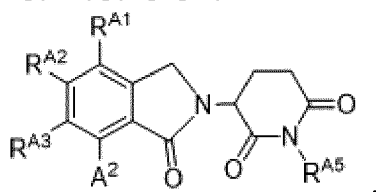
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **A** имеет структуру формулы **A7**:

**Формула A7**

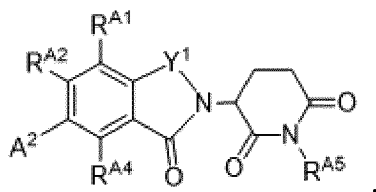
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **A** имеет структуру формулы **A8**:

**Формула A8**

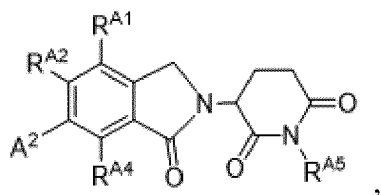
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **A** имеет структуру формулы **A9**:

**Формула A9**

или их фармацевтически приемлемой соли.

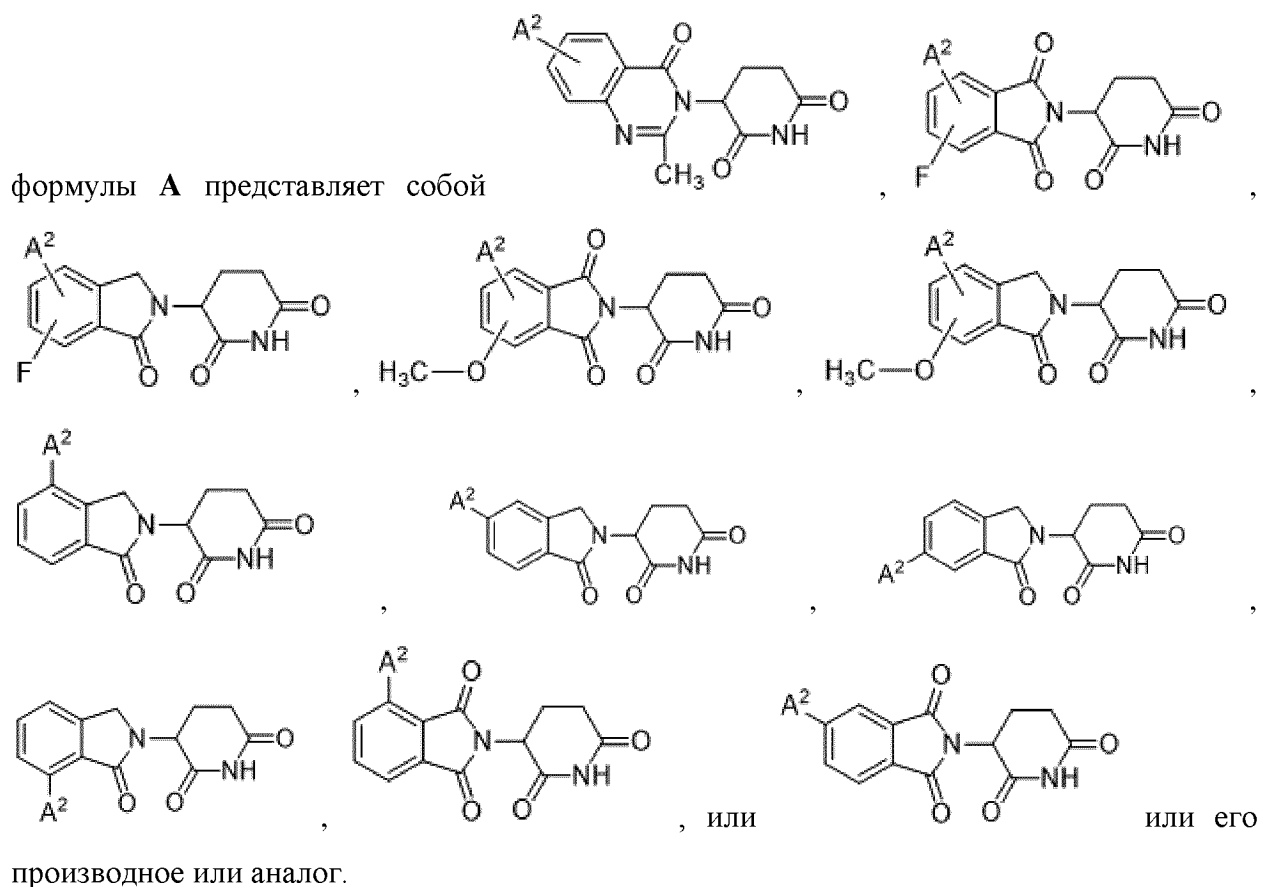
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы А имеет структуру формулы А10:



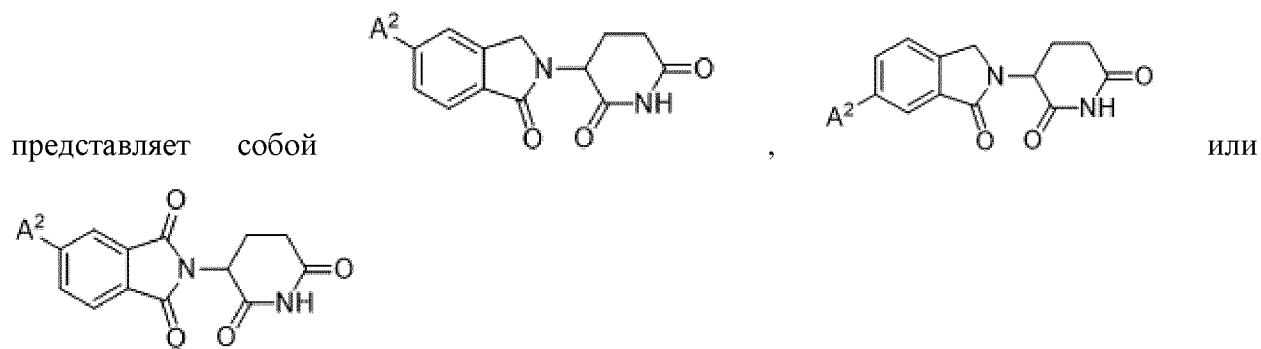
Формула А10

или их фармацевтически приемлемой соли.

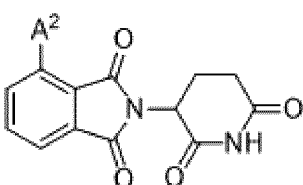
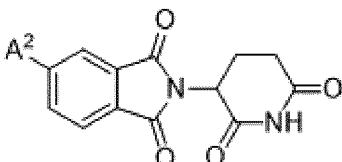
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, где структура

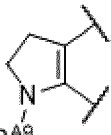
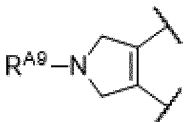


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы А

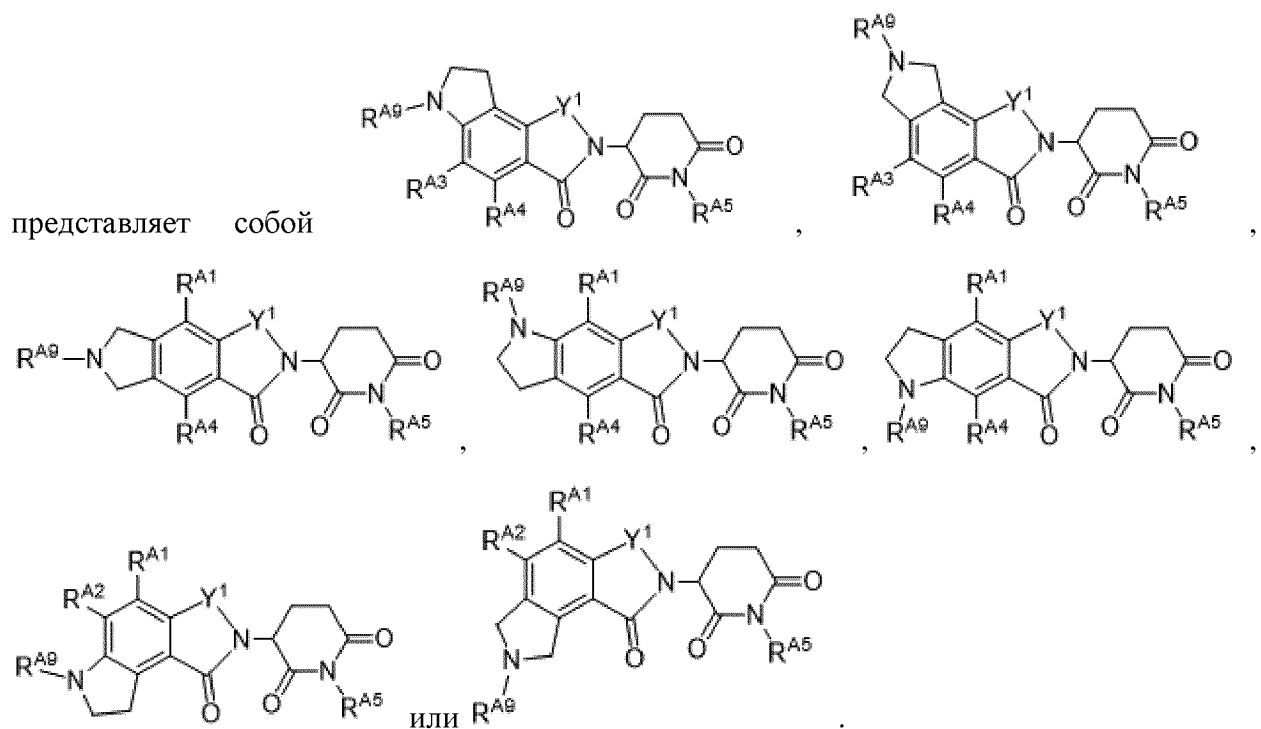


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы А

представляет собой  или , или его производное или аналог.

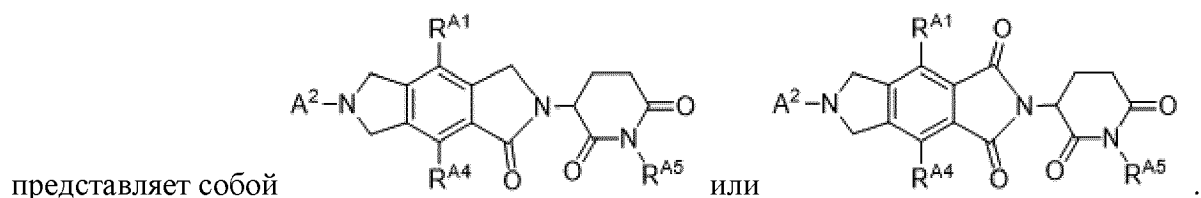
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения  представляет собой  или , где R^{A9} представляет собой H, A², необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы А

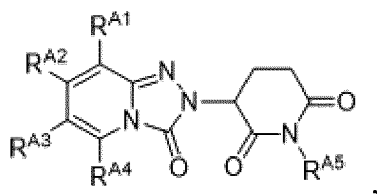


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A9} представляет собой H, A² или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A9} представляет собой H, A² или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{9A} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{9A} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A9} представляет собой A².

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы А



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **AA** имеет структуру формулы **B**:

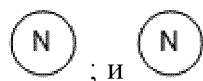


Формула В

где

R^{A5} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

каждый из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2 , галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O-C_3-C_6$ карбоцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{A1} и R^{A2} , R^{A2} и R^{A3} , и/или R^{A3} и R^{A4} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием



; и представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, или C_2-C_9 гетероцикл, любой из которых необязательно замещен A^2 , где один из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и

R^{A4} представляет собой A^2 , или замещен A^2 , или их фармацевтически приемлемой соли.

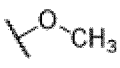
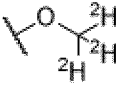
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A4} представляет собой H, A^2 , галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный $-O-C_3-C_6$ карбоцикл, гидроксил, необязательно замещенный амино; или R^{A1} и R^{A2} , R^{A2} и R^{A3} или R^{A3} и R^{A4} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен,

объединяются с образованием ; и представляет собой необязательно

замещенный C₂-C₉ гетероцикл, который необязательно замещен A², где один из R^{A1},

R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A², или  замещен A².

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{A1}, R^{A2},

R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A², F, , ,  или  ; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3}, или R^{A3} и R^{A4}, вместе с атомами углерода, к

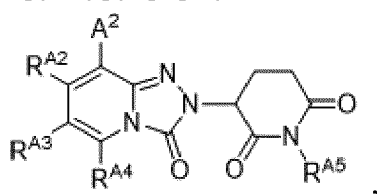
которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием  ; и  представляет собой необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, который необязательно замещен A², где один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A², или  замещен A².

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A1} представляет собой A². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A2} представляет собой A². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A3} представляет собой A². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A4} представляет собой A². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой A².

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой H или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{A5} представляет собой .

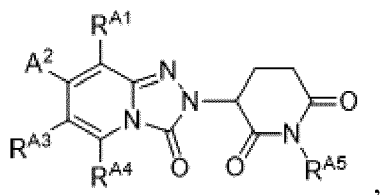
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **B** имеет структуру формулы **B1**:



Формула B1

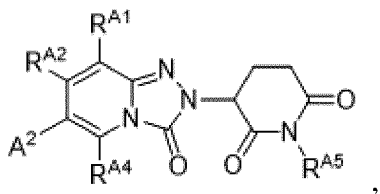
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **B** имеет структуру формулы **B2**:

**Формула B2**

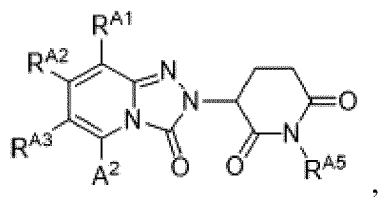
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **B** имеет структуру формулы **B3**:

**Формула B3**

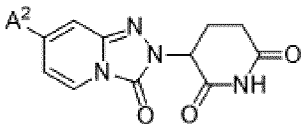
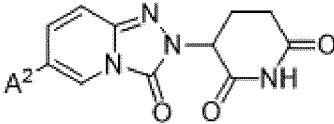
или их фармацевтически приемлемой соли.

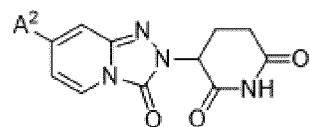
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **B** имеет структуру формулы **B4**:

**Формула B4**

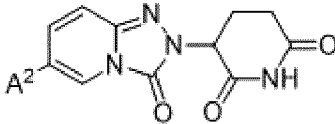
или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **B**

представляет собой  или . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **B** представляет собой

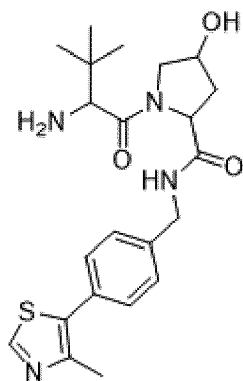


. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения

структуру формулы **B** представляет собой .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фрагмент, связывающий убиквитинлигазу, содержит лиганд фон Гиппеля-Линдау.

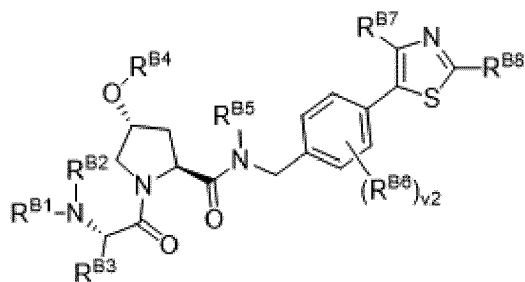
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лиганд фон Гиппеля-



Линдау имеет структуру

или его производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения деструктирующий фрагмент содержит структуру формулы С:



Формула С,

где

R^{B1} представляет собой H , A^2 , необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

R^{B2} представляет собой H , необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

R^{B3} представляет собой A^2 , необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_3-C_{10} карбоцикл или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил;

R^{B4} представляет собой H , необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_3-C_{10} карбоцикл или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил;

R^{B5} представляет собой H , необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

v_2 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

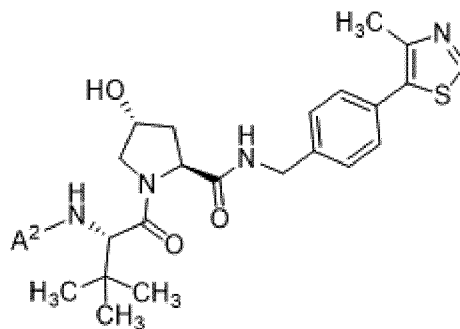
каждый R^{B6} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокс,

тиол или необязательно замещенный amino; и

каждый из R^{B7} и R^{B8} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил,

где один из R^{B1} и R^{B3} представляет собой A^2 , или их фармацевтически приемлемой соли.

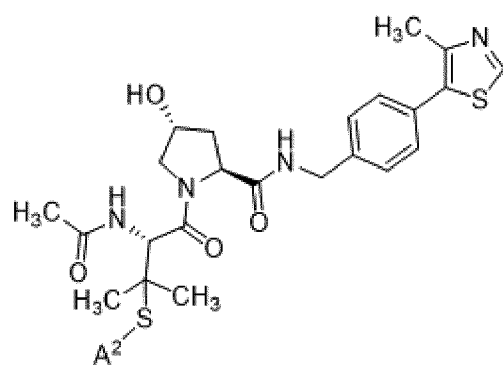
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы C



представляет

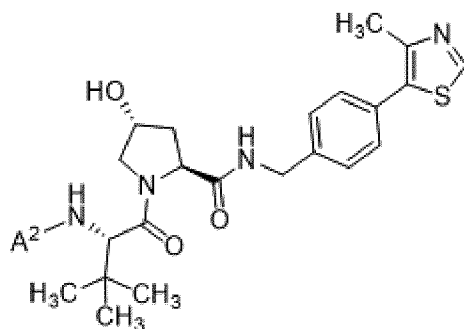
собой

или



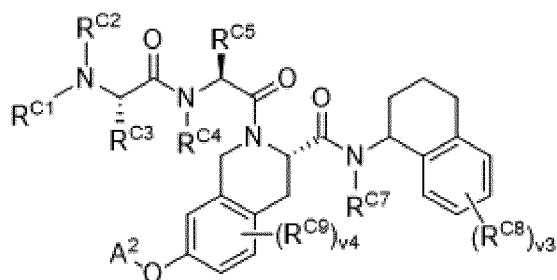
, или его производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы C



представляет собой

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения деструктурирующий фрагмент включает структуру формулы D:



Формула D,

где

A^2 представляет собой связь между В и линкером;

каждый из R^{C1}, R^{C2} и R^{C7} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил;

R^{C3} представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил C₃-C₁₀ карбоциклил или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил C₆-C₁₀ арил;

R^{C5} представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил C₃-C₁₀ карбоциклил или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил C₆-C₁₀ арил;

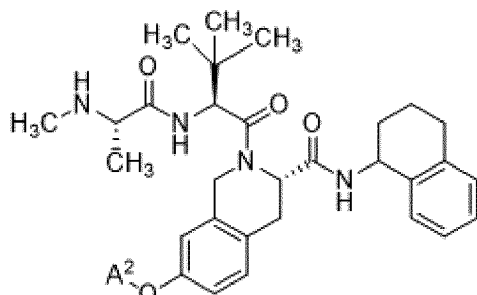
v_3 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{C8} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, гидрокс, тиол или необязательно замещенный амино;

v_4 равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^{C9} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, гидроксильная группа, тиол или необязательно замещенный амин, или их фармацевтически приемлемой соли.

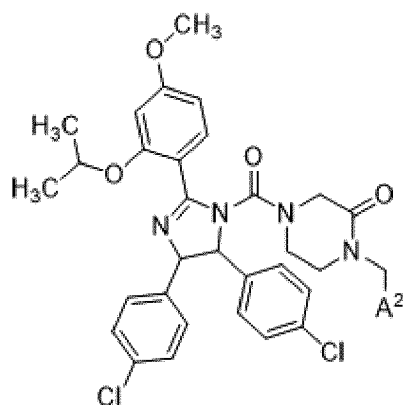
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структуру формулы **D**



представляет собой

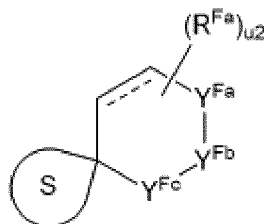
, или его производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения деструктурирующий фрагмент включает структуру формулы Е:



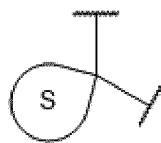
, или его производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения деструктурирующий фрагмент содержит структуру формулы **FA**:

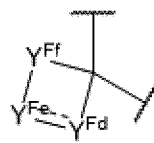


Формула FA,

где



представляет собой



, или бициклический фрагмент,

который замещен A^2 и замещен одной или более группами, независимо выбранными из H, R^{FF1} и оксо;

==== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

u_2 равно 0, 1, 2 или 3;

A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером;

Y^{Fa} представляет собой $CR^{Fb}R^{Fc}$, $C=O$, $C=S$, $C=CH_2$, SO_2 , $S(O)$, $P(O)Oалкил$, $P(O)Nалкил$, $P(O)N(алкил)_2$, $P(O)алкил$, $P(O)OH$, $P(O)NH_2$;

Y^{Fb} представляет собой NH , NR^{FF1} , CH_2 , CHR^{FF1} , $C(R^{FF1})_2$, O или S ;

Y^{Fc} представляет собой $CR^{Fd}R^{Fe}$, $C=O$, $C=S$, $C=CH_2$, SO_2 , $S(O)$, $P(O)Oалкил$, $P(O)Nалкил$, $P(O)N(алкил)_2$, $P(O)алкил$, $P(O)OH$, $P(O)NH_2$;

каждый из R^{Fb} , R^{Fc} , R^{Fd} и R^{Fe} независимо представляет собой H, алкил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, карбоциклил, гидроксил, алкокси, amino, -Nалкил или -Nалкил₂;

или R^{Fb} и R^{Fc} , вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, объединяются с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного спирокарбоциклилена или 4-, 5- или 6-членного спирогетероциклилена, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Fd} и R^{Fe} , вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен,

объединяются с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного спирокарбоциклилена или 4-, 5- или 6-членного спирогетероциклилена, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O; и

или R^{Fd} и R^{Fb} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием 1, 2, 3 или 4 мостиковых атомов углерода;

каждый из Y^{Fd} и Y^{Ff} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{FF2} , $C(R^{FF2})_2$, $C(O)$, N , NH , NR^{FF3} , O , S или $S(O)$;

Y^{Fe} представляет собой связь или и двухвалентный фрагмент, присоединенный к Y^{Fd} и Y^{Ff} , который содержит от 1 до 5 смежных атомов углерода, которые образуют 3-8-членное кольцо,

где 1, 2 или 3 атома углерода могут быть заменены атомом азота, кислорода или серы;

где один из кольцевых атомов замещен A^2 , а другие замещены одной или более группами, независимо выбранными из H и R^{FF1} ; и

причем смежные атомы Y^{Fe} могут быть присоединены через одинарную или двойную связь;

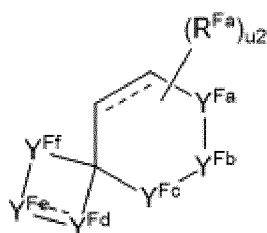
каждый R^{FF1} независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, карбоциклил, галоген, гидроксил, amino, циано, алкокси, арил, гетероарил, гетероциклил, алкиламино, алкилгидроксил или галогеналкил;

каждый R^{FF2} независимо представляют собой алкил, алкен, алкин, галоген, гидроксил, алкокси, азид, amino, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-C(O)O$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-NH$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-N$ (алифатический радикал, включающий алкил)(алифатический радикал, включающий алкил), $-NHSO_2$ алкил, $-N$ (алкил) SO_2 алкил, $-NHSO_2$ арил, $-N$ (алкил) SO_2 арил, $-NHSO_2$ алкенил, $-N$ (алкил) SO_2 алкенил, $-NHSO_2$ алкинил, $-N$ (алкил) SO_2 алкинил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, гетероциклический радикал, карбоциклический радикал, циано, нитро, нитрозо, $-SH$, $-Sal$ кил или галогеналкил; и

R^{FF3} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ алкил или $-C(O)O$ алкил,

Где,, если Y^{Fd} или Y^{Ff} замещен A^2 , тогда Y^{Fe} представляет собой связь, или его фармацевтически приемлемую соль.

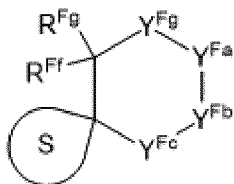
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **FA** имеет структуру формулы **FA1**:



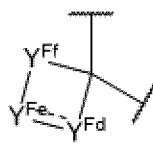
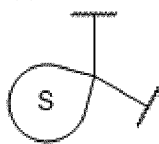
Формула FA1,

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения деструктурирующий фрагмент содержит структуру формулы **FB**:

**Формула FB,**

где



представляет собой , или бициклический фрагмент, который замещен A^2 и замещен одной или более группами, независимо выбранными из H, R^{FF1} и оксо;

A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером;

Y^{Fa} представляет собой $CR^{Fb}R^{Fc}$, $C=O$, $C=S$, $C=CH_2$, SO_2 , $S(O)$, $P(O)O$ алкил, $P(O)N$ алкил, $P(O)N$ (алкил) $_2$, $P(O)$ алкил, $P(O)OH$, $P(O)NH_2$;

каждый из Y^{Fb} и Y^{Fg} независимо представляет собой NH , NR^{FF1} , CH_2 , CHR^{FF1} , $C(R^{FF1})_2$, O или S ;

Y^{Fc} представляет собой $CR^{Fd}R^{Fe}$, $C=O$, $C=S$, $C=CH_2$, SO_2 , $S(O)$, $P(O)O$ алкил, $P(O)N$ алкил, $P(O)N$ (алкил) $_2$, $P(O)$ алкил, $P(O)OH$, $P(O)NH_2$;

каждый из R^{Fb} , R^{Fc} , R^{Fd} , R^{Fe} , R^{Ff} и R^{Fg} независимо представляет собой H, алкил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, карбоцикл, гидроксил, алкокси, amino, -Nалкил или -Nалкил $_2$;

или R^{Fb} и R^{Fc} , вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, объединяются с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного спирокарбоциклена или 4-, 5- или 6-членного спирогетероциклена, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Fd} и R^{Fe} , вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, объединяются с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного спирокарбоциклена или 4-, 5- или 6-членного спирогетероциклена, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Ff} и R^{Fg} , вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, объединяются с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного спирокарбоциклена или 4-, 5- или 6-членного спирогетероциклена, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Fd} и R^{Fb} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием 1, 2, 3 или 4 мостиковых атомов углерода;

или R^{Fd} и R^{Ff} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием 1, 2, 3 или 4 мостиковых атомов углерода;

или R^{Fb} и R^{Fg} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием 1, 2, 3 или 4 мостиковых атомов углерода;

каждый из Y^{Fd} и Y^{Ff} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{FF2} , $C(R^{FF2})_2$, $C(O)$, N , NH , NR^{FF3} , O , S или $S(O)$;

Y^{Fe} представляет собой связь или и двухвалентный фрагмент, присоединенный к Y^{Fd} и Y^{Ff} , который содержит от 1 до 5 смежных атомов углерода, которые образуют 3-8-членное кольцо,

где 1, 2 или 3 атома углерода могут быть заменены атомом азота, кислорода или серы;

где один из кольцевых атомов замещен A^2 , а другие замещены одной или более группами, независимо выбранными из H и R^{FF1} ; и

причем смежные атомы Y^{Fe} могут быть присоединены через одинарную или двойную связь;

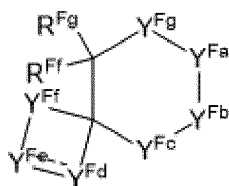
каждый R^{FF1} независимо представляет собой H , алкил, алкенил, алкинил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, карбоциклил, галоген, гидроксил, amino, циано, алкокси, арил, гетероарил, гетероциклил, алкиламино, алкилгидроксил или галогеналкил;

каждый R^{FF2} независимо представляют собой алкил, алкен, алкин, галоген, гидроксил, алкокси, азид, amino, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-C(O)O$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-NH$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-N$ (алифатический радикал, включающий алкил)(алифатический радикал, включающий алкил), $-NHSO_2$ алкил, $-N$ (алкил) SO_2 алкил, $-NHSO_2$ арил, $-N$ (алкил) SO_2 арил, $-NHSO_2$ алкенил, $-N$ (алкил) SO_2 алкенил, $-NHSO_2$ алкинил, $-N$ (алкил) SO_2 алкинил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, гетероциклический радикал, карбоциклический радикал, циано, нитро, нитрозо, $-SH$, $-Sal$ кил или галогеналкил; и

R^{FF3} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ алкил или $-C(O)O$ алкил,

Где,, если Y^{Fd} или Y^{Ff} замещен A^2 , тогда Y^{Fe} представляет собой связь, или его фармацевтически приемлемую соль.

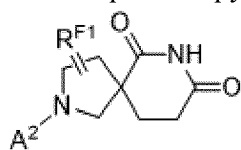
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы **FB** имеет структуру формулы **FB1**:



Формула FB1,

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения деструктирующий фрагмент содержит структуру формулы **F1**:

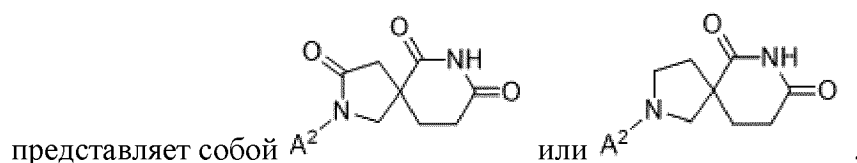


Формула F1,

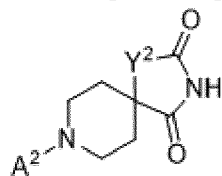
где A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером; и R^{F1} отсутствует или представляет собой O, или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{F1} отсутствует. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{F1} представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структура формулы **F1**



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения деструктирующий фрагмент содержит структуру формулы **F2**:

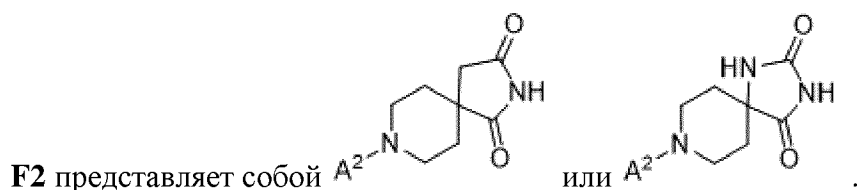


Формула F2,

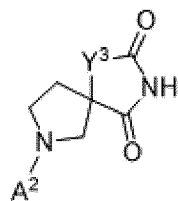
где A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером; и Y^2 представляет собой CH_2 или NH, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации Y^2 представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Y^2 представляет собой CH_2 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структура формулы



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения деструктирующий фрагмент содержит структуру формулы **G**:

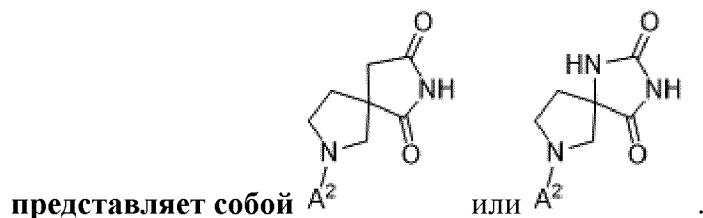


Формула G,

где A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером; и Y^3 представляет собой CH_2 или NH , или его фармацевтически приемлемую соль.

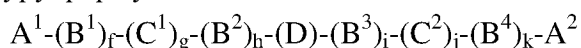
В некоторых вариантах реализации Y^3 представляет собой NH . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Y^3 представляет собой CH_2 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения структура **формулы G**



Деструктурирующий фрагмент может также содержать в себя структуры, например, WO2017/197036; WO2019/204354, WO2019/236483, WO2020/010177; и WO2020/010227, структуры которых включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет структуру формулы **IV**:



Формула IV

где

A^1 представляет собой связь между линкером и A ;

A^2 представляет собой связь между B и линкером;

каждый из B^1 , B^2 , B^3 и B^4 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_2 алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_3 гетероалкилен, O , S , $S(O)_2$ или NR^N ;

каждый R^N независимо представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{2-4} алкенил, необязательно замещенный C_{2-4} алкинил, необязательно замещенный C_{2-6} гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-12} арил или необязательно замещенный C_{1-7} гетероалкил;

каждый из C^1 и C^2 независимо представляют собой карбонил, тиокарбонил, сульфонил или фосфорил;

Каждый из f , g , h , i , j и k независимо равны 0 или 1; и

D представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный C_{2-10} алкинилен, необязательно замещенный C_{2-6} гетероциклилен, необязательно замещенный C_{6-12} арилен, необязательно замещенный C_2 - C_{10} полиэтиленгликоль или необязательно замещенный C_{1-10} гетероалкилен, или химическую связь, присоединяющую $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h$ к $-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$.

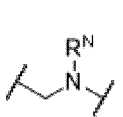
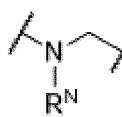
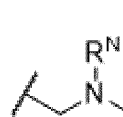
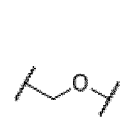
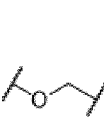
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из B^1 , B^2 , B^3 и B^4 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_4 гетероалкилен или NR^N .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^N

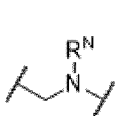
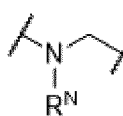
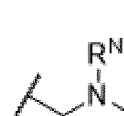
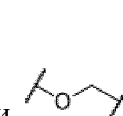
независимо представляет собой H или необязательно замещенный C₁-C₄ алкилен.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^N независимо представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из B¹ и B⁴

независимо представляют собой , , , ,  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B¹ представляют

собой , , , или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из C¹ и C²

независимо представляют собой  или .

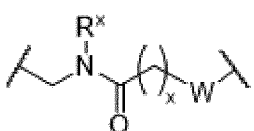
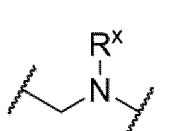
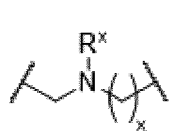
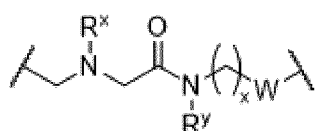
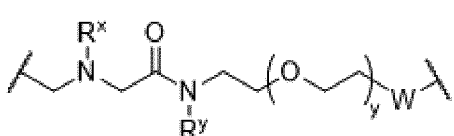
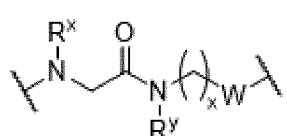
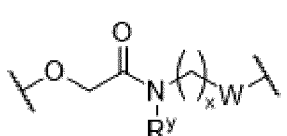
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C¹ представляют

собой .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B² представляет собой NR^N. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения B² представляет собой необязательно замещенный C₁-C₄ алкилен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения f равно 0. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения f равно 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения g равно 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения h равно 0. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения h равно 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения i равно 0. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения j равно 0. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения k равно 0.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет

структуру , , , , , , .



где

x равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

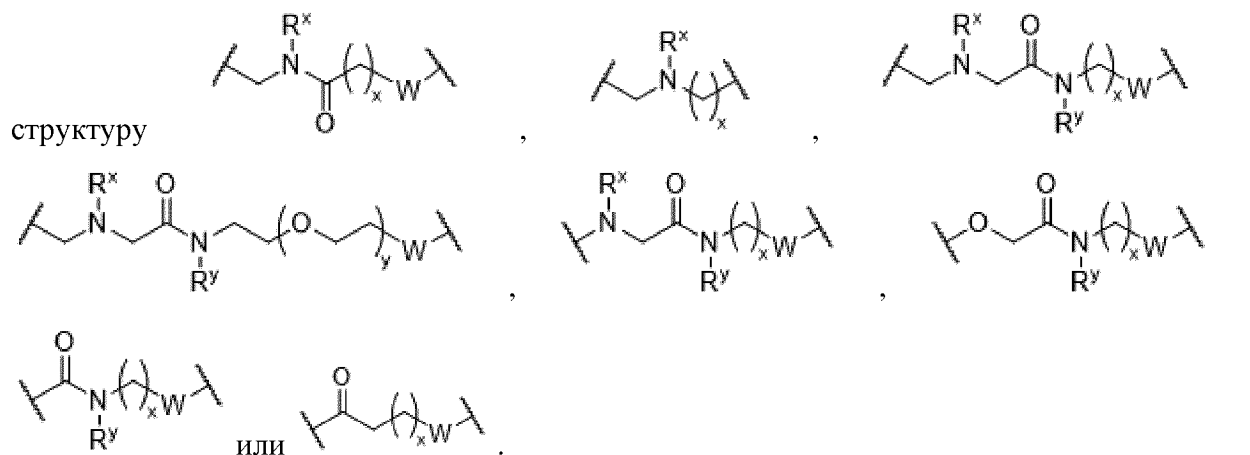
y равно 1, 2, 3 или 4;

R^x представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил;

R^y представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил; и

W представляет собой O или NR^w , где R^w представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет

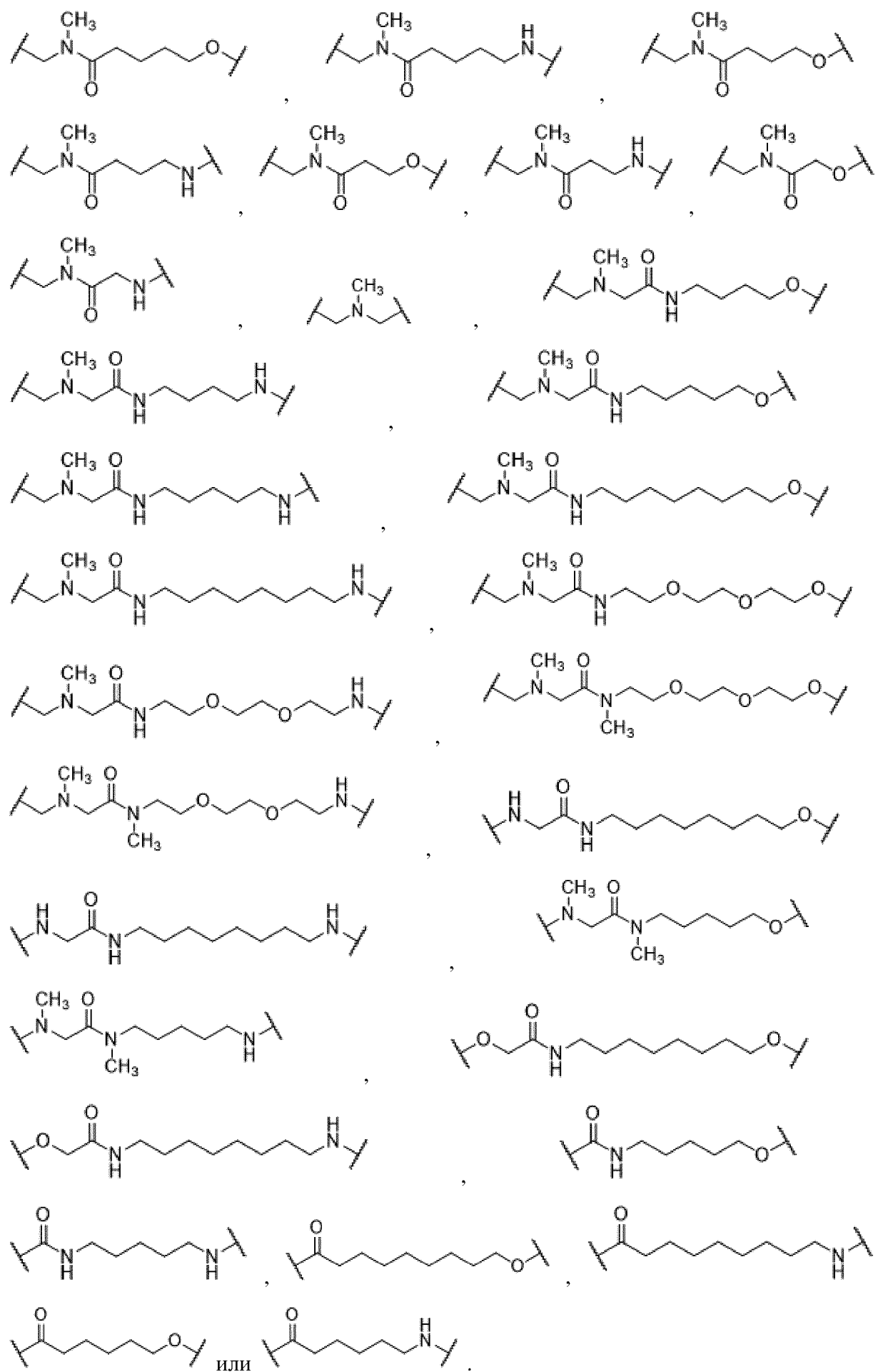


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^x представляет собой H или метил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^y представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^w представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

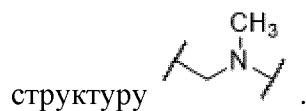
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^x представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^y представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^w представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет структуру

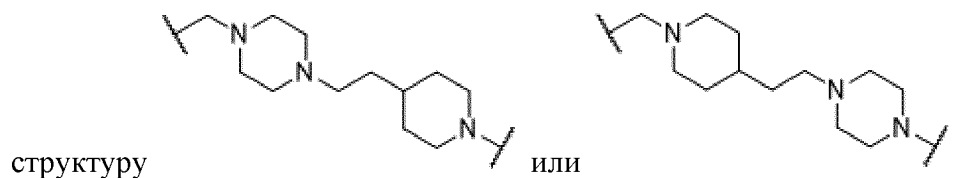




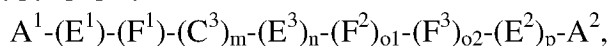
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет структуру формулы **V**:



Формула V

где

A^1 представляет собой связь между линкером и A;

A^2 представляет собой связь между B и линкером;

каждый из m, n, o1, o2 и p независимо равен 0 или 1;

каждый из E^1 и E^2 независимо представляют собой O, S, NR^N , необязательно замещенный C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный C_{2-10} алкинилен, необязательно замещенный $C_{2-C_{10}}$ полиэтиленгликоль или необязательно замещенный C_{1-10} гетероалкилен;

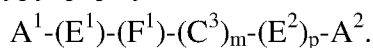
E^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, O, S, или NR^N ;

каждый R^N независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{2-4} алкенил, необязательно замещенный C_{2-4} алкинил, необязательно замещенный C_{2-6} гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-12} арил или необязательно замещенный C_{1-7} гетероалкил;

C^3 представляет собой карбонил, тиокарбонил, сульфонил или фосфорил; и

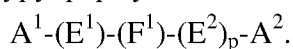
каждый из F^1 , F^2 и F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклилен, необязательно замещенный C_{2-10} гетероциклилен, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет структуру формулы **Va**:



Формула Va

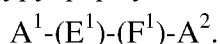
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет структуру формулы **Vb**:



Формула Vb

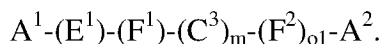
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет

структуру формулы **Vc**:



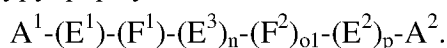
Формула Vc

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет структуру формулы **Vd**:



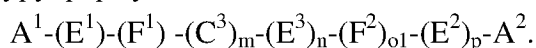
Формула Vd

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет структуру формулы **Ve**:



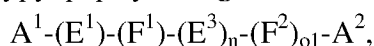
Формула Ve

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет структуру формулы **Vf**:



Формула Vf

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет структуру формулы **Vg**:



Формула Vg

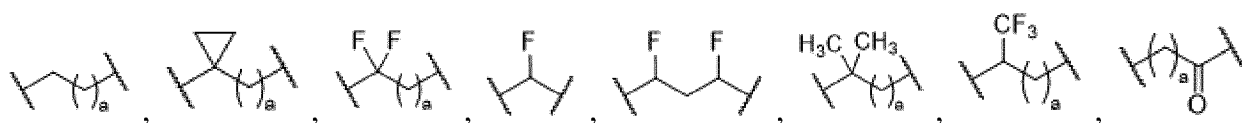
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой NR^N , необязательно замещенный C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный C_2-C_{10} полиэтиленгликолен или необязательно замещенный C_{1-10} гетероалкилен.

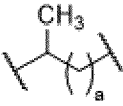
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, O, S или NR^N ;

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_3 алкилен. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^3 представляет собой O, S или NR^N .

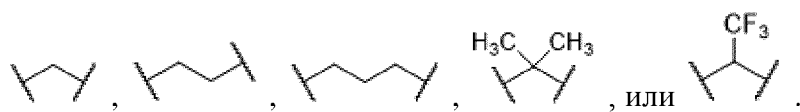
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^3 представляет собой C_1-C_6 алкилен. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^3 представляет собой C_1-C_3 алкилен. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^3 представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^3 представляет собой



или , где a равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5.

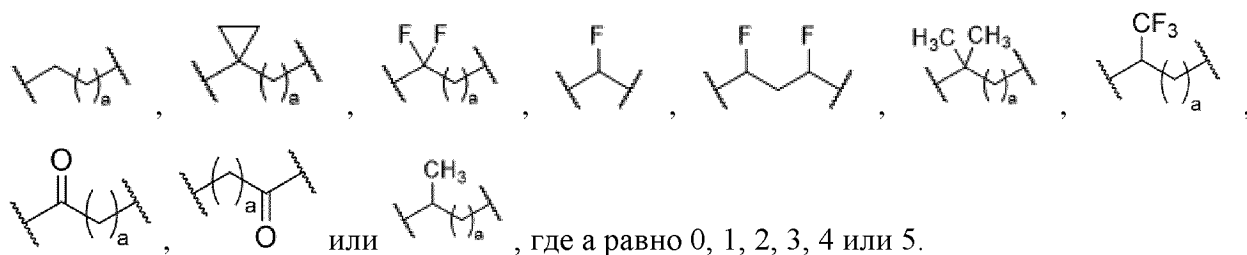
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^3 представляет собой



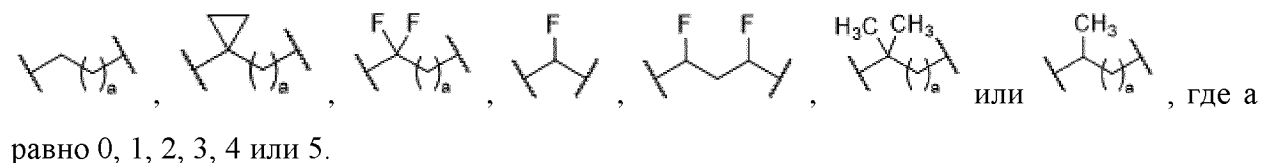
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^N независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^N независимо представляет собой H или метил.

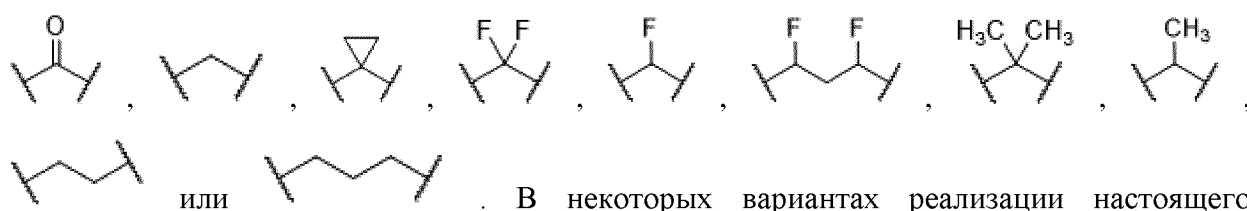
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^1 представляет собой

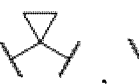
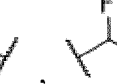
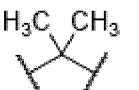


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^1 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^1 представляет собой

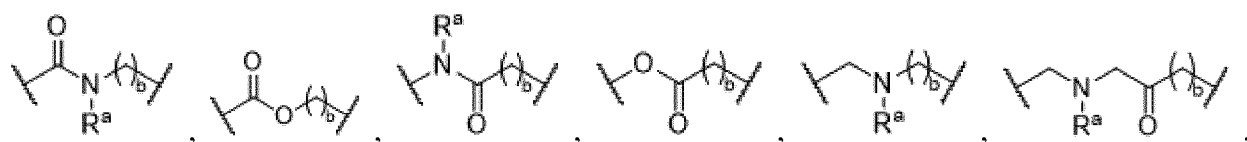


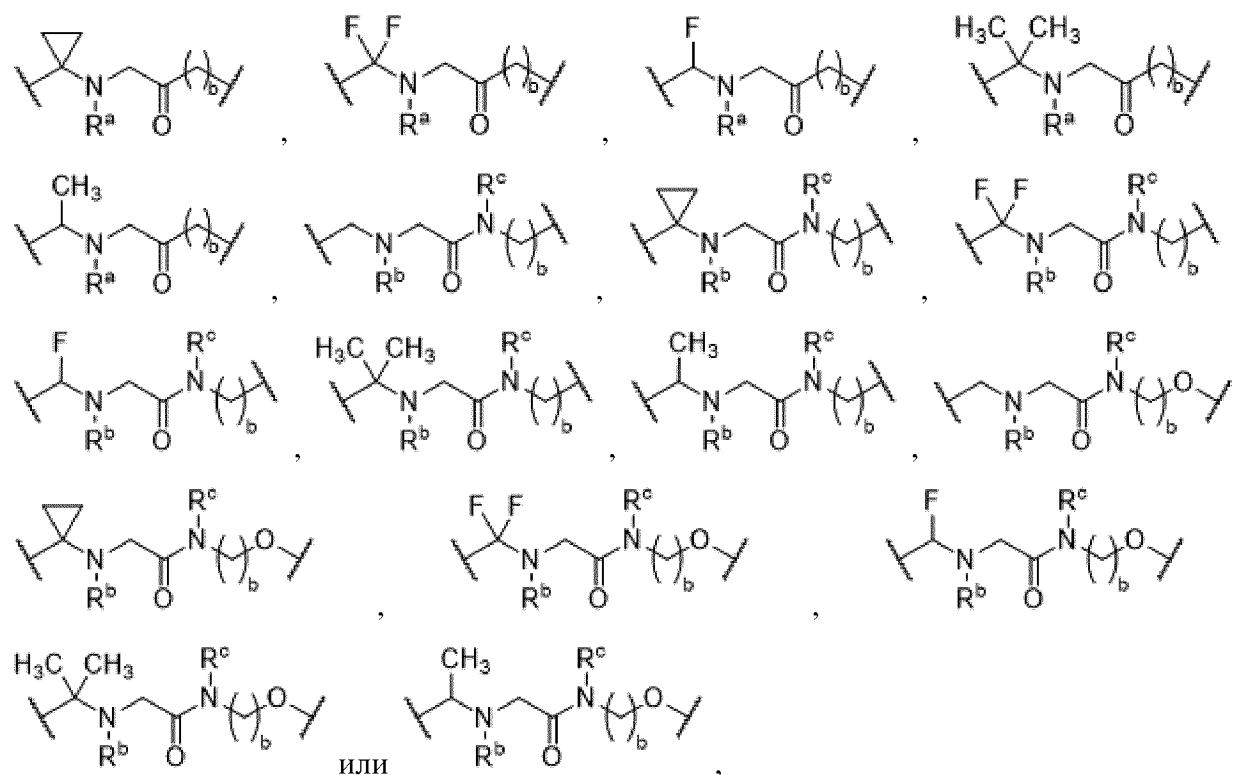
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^1 представляет собой , , , , ,
, ,  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^1 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^1 представляет собой





где

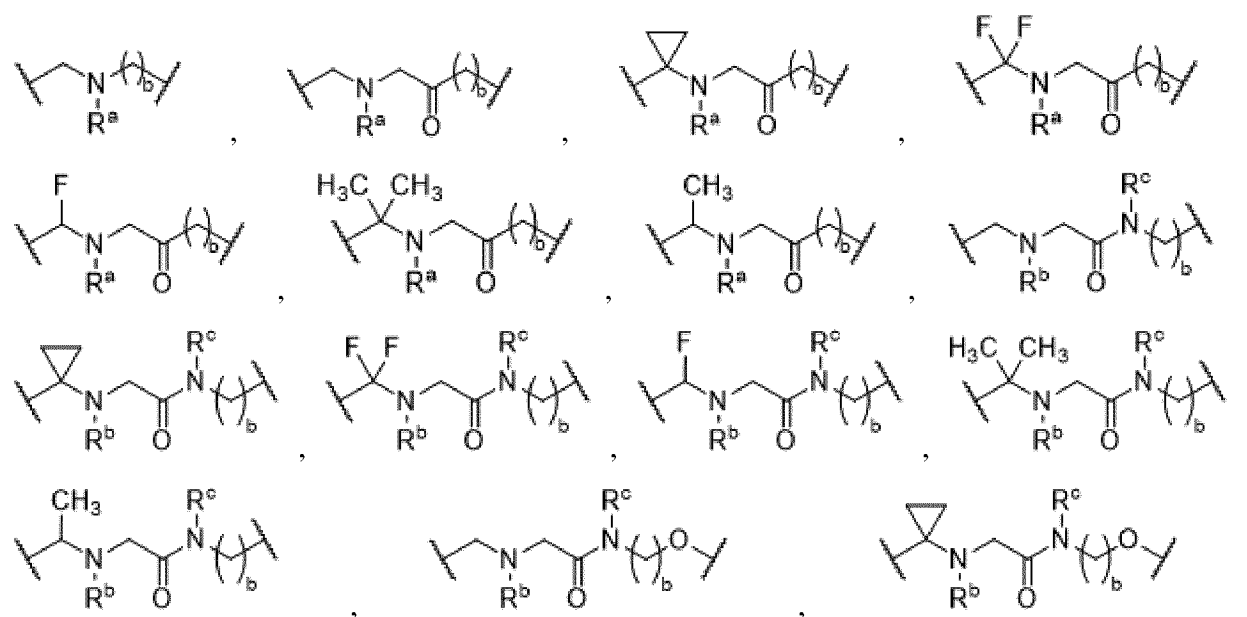
b равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

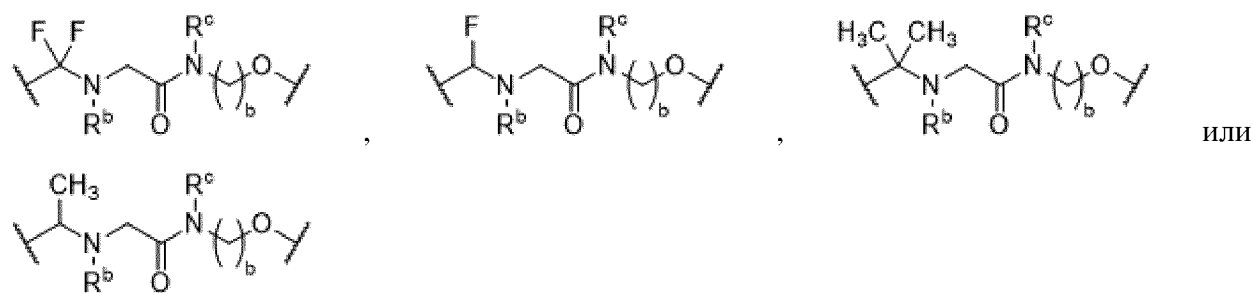
R^a представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил;

R^b представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил; и

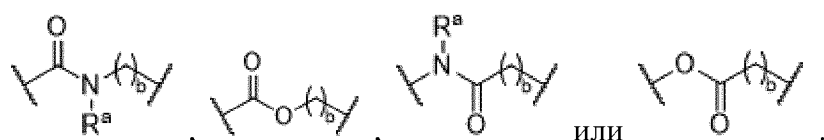
R^c представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^1 представляет собой

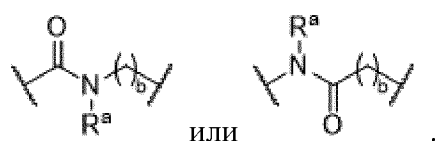




В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^1 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^1 представляет собой

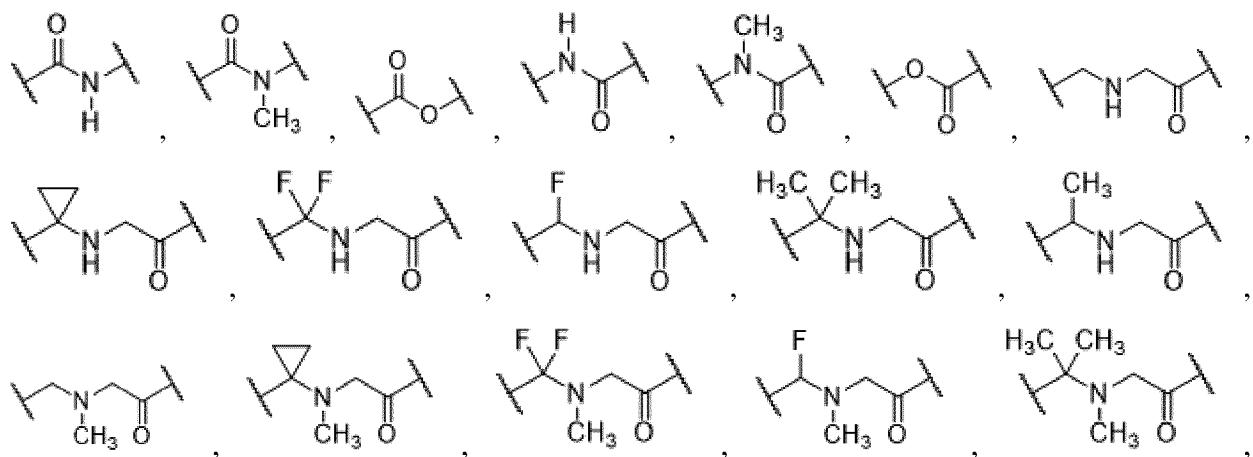


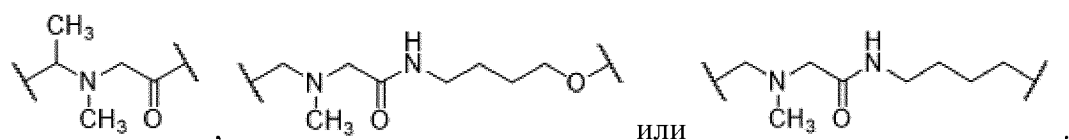
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^a представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^b представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^c представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^a представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^b представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^c представляет собой H или метил.

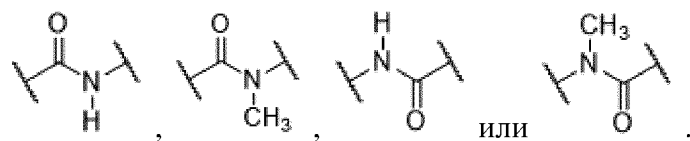
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения b равно 0, 1, 2, или 3. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения b равно 0. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения b равно 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения b равно 2. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения b равно 3.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^1 представляет собой

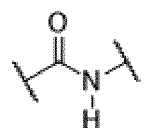




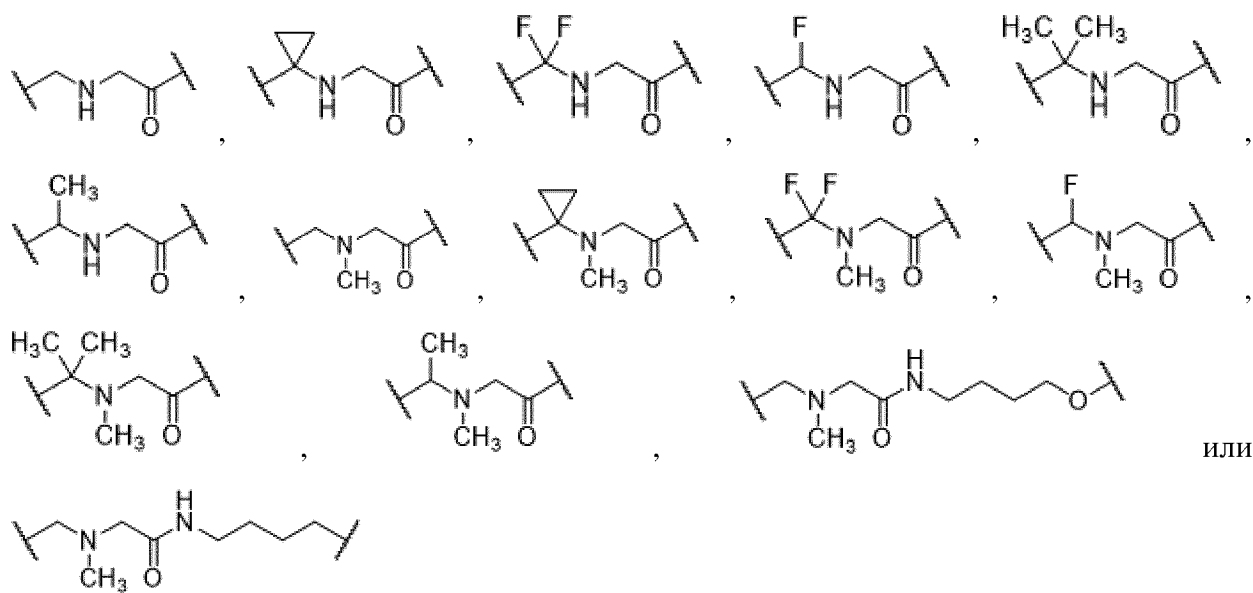
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E¹ представляет собой



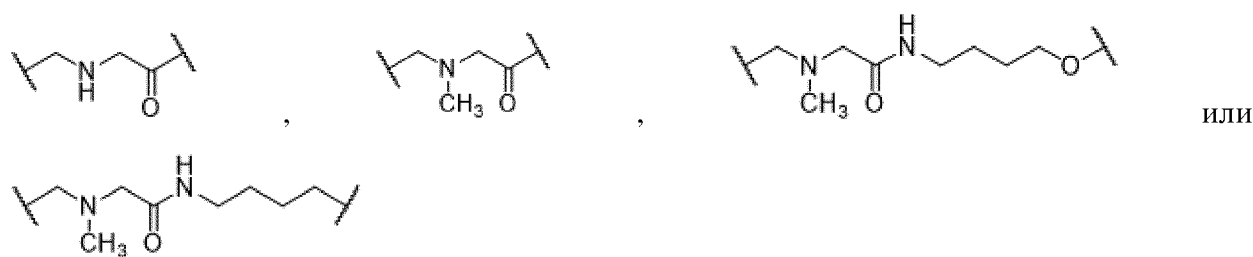
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E¹ представляет собой



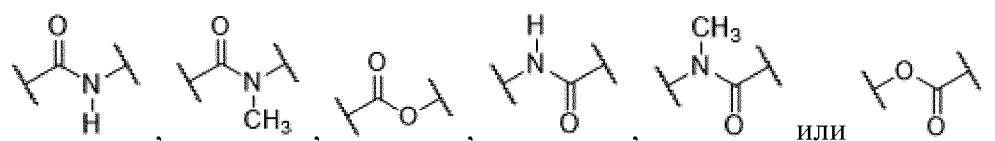
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E¹ представляет собой



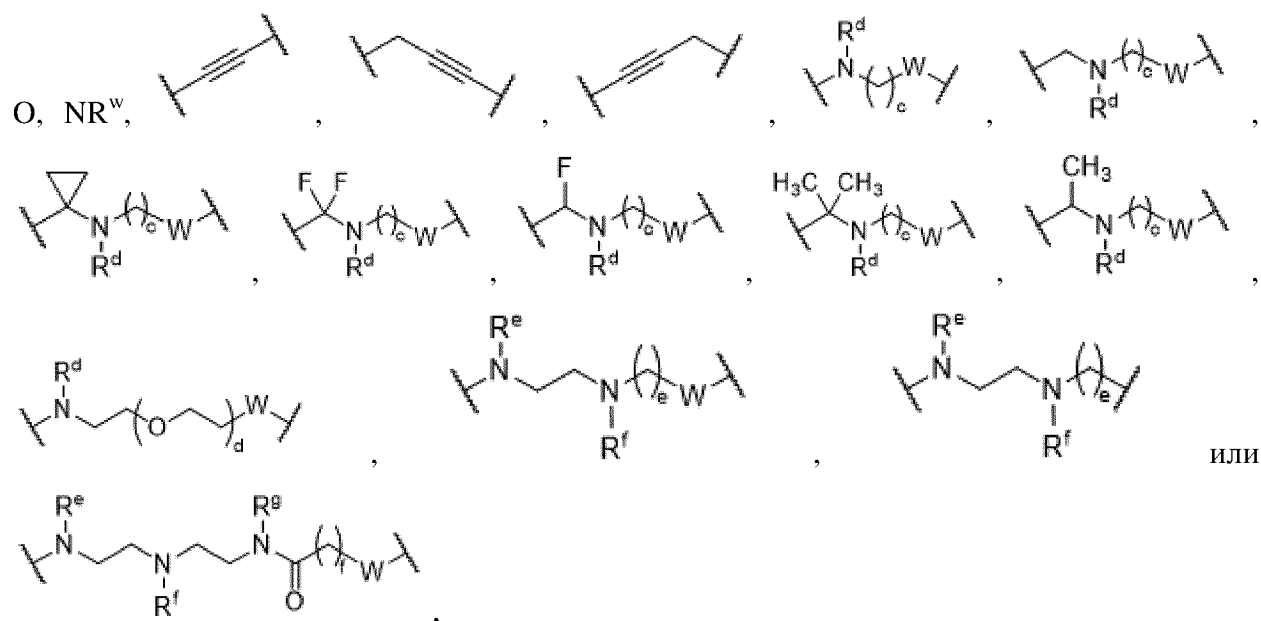
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E¹ представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E¹ представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E² представляет собой



или

где

с равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

d равно 0, 1, 2 или 3;

е равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

f равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R^d представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил;

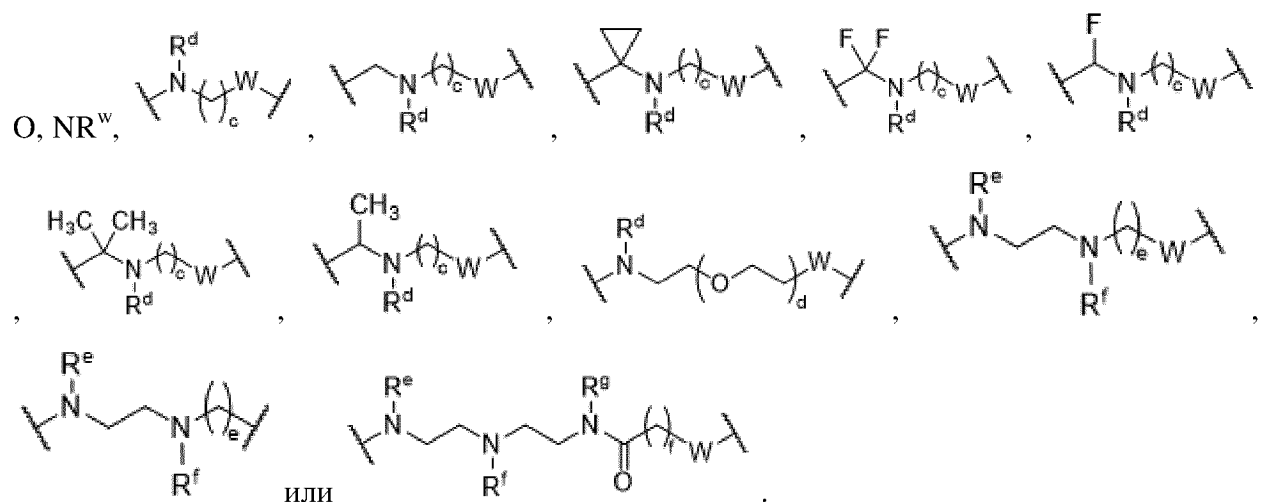
R^e представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил;

R^f представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил;

R^g представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил; и

W представляет собой O или NR^w , где R^w представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^2 представляет собой

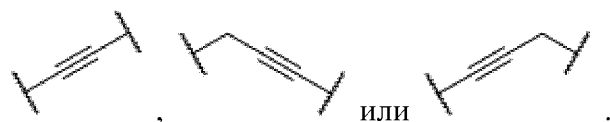


или

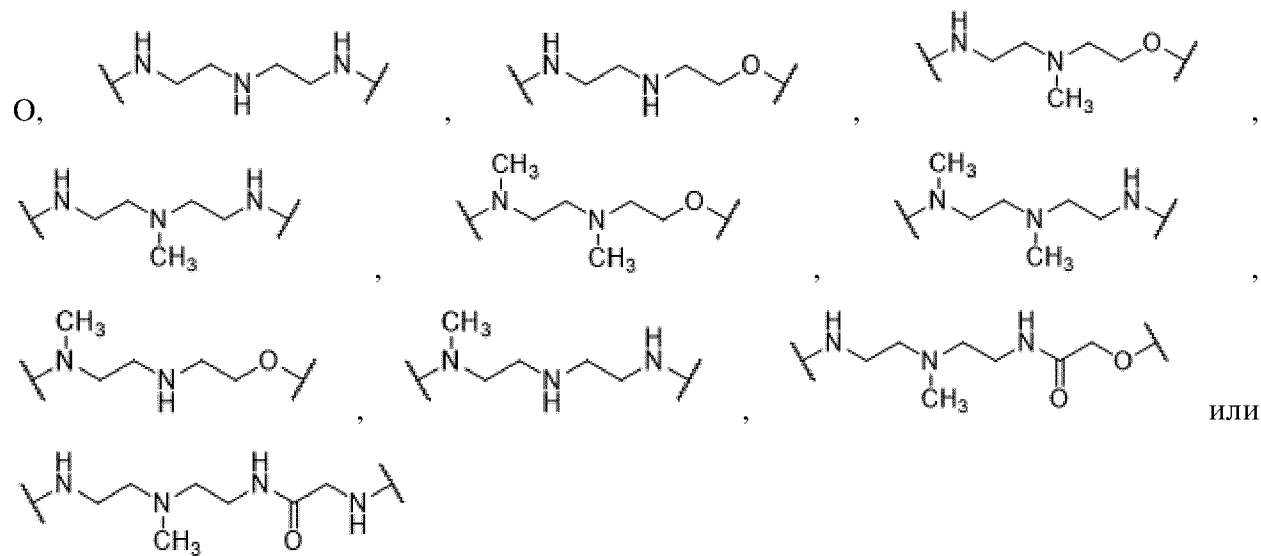
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^d представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^e представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^f представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^g представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^w представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^d представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^e представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^f представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^g представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^w представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^2 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения E^2 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из F^1 , F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклический.

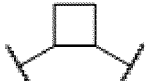
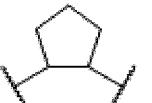
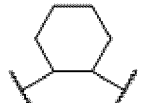
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_3 - C_{10} карбоциклический является моноциклическим. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_3 - C_{10} карбоциклический является полициклическим.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_3 - C_{10} карбоциклический является бициклическим.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_3 - C_{10} карбоциклический является мостиковым. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_3 - C_{10}

карбоциклический является конденсированным. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_3-C_{10} карбоциклический является спироциклическим.

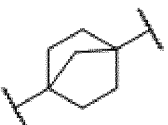
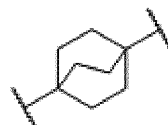
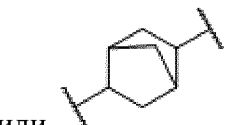
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_3-C_{10} карбоциклический

представляет собой , ,  или .

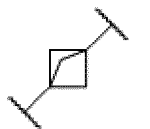
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^2 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_3-C_{10} карбоциклический

представляет собой , ,  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из F^1 , F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклический.

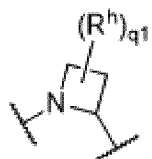
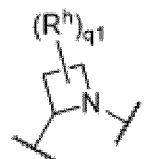
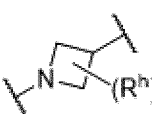
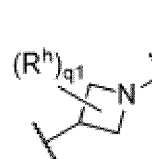
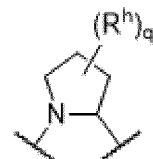
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклический является моноциклическим. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклический является полициклическим.

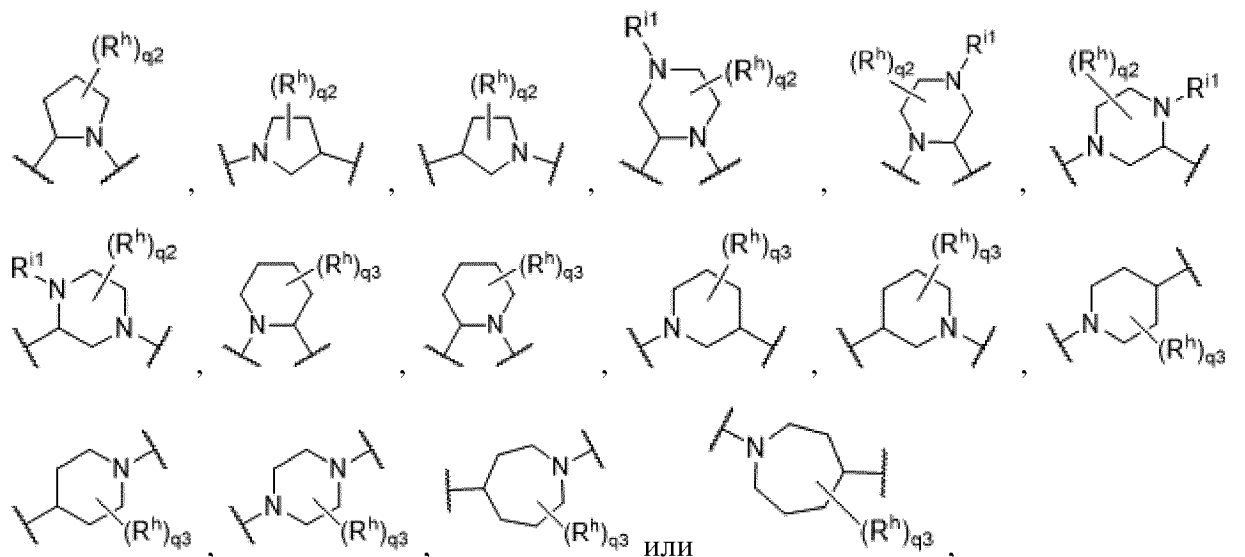
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклический является бициклическим.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклический является мостиковым. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклический является конденсированным. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклический является спироциклическим.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклический содержит четвертичный амин.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклический

представляет собой , , , , .



где

$q1$ равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$q2$ равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

$q3$ равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый R^h независимо представляют собой 2H , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, OR^{i2} , или $NR^{i3}R^{i4}$; или две группы R^h вместе с атомом углерода, к которому каждая присоединена, объединяются с образованием необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоциклила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклила; или две группы R^h вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоциклила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклила;

R^{i1} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

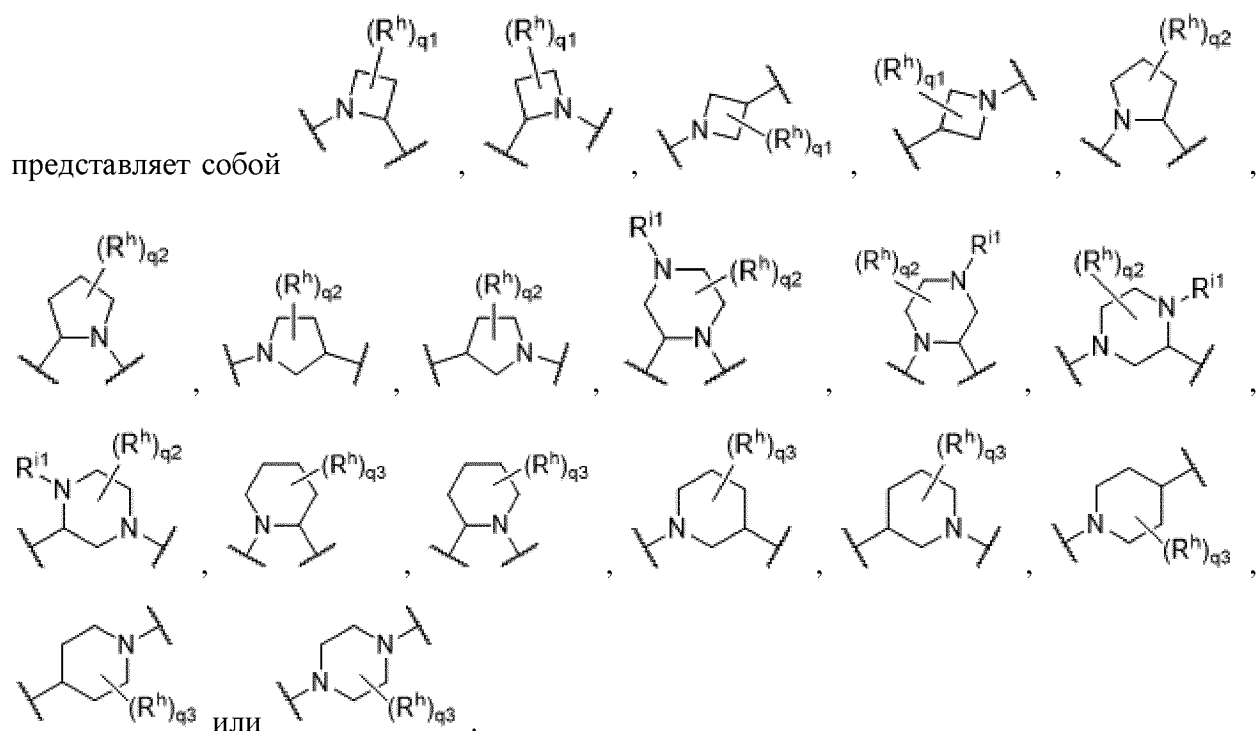
R^{i2} представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил;

R^{i3} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил; и

R^{i4} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^h независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, OR^{i2} или $NR^{i3}R^{i4}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{i1} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{i2} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{i3} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{i4} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

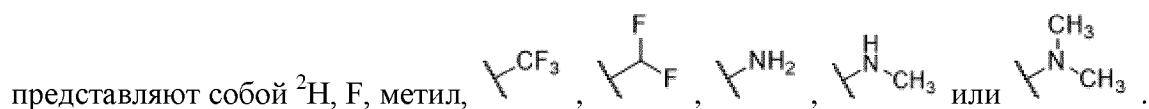
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2 - C_9 гетероциклилен



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^h независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, OR^{i2} или $NR^{i3}R^{i4}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^h независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или $NR^{i3}R^{i4}$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^h независимо представляют собой 2H , галоген, циано, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, OR^{i2} или $NR^{i3}R^{i4}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения две группы R^h группы вместе с атомом углерода, к которому каждая присоединена, объединяются с образованием необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоциклила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения две группы R^h вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоциклила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклила.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^h независимо



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^h независимо представляют собой F, метил, или $NR^{i3}R^{i4}$.

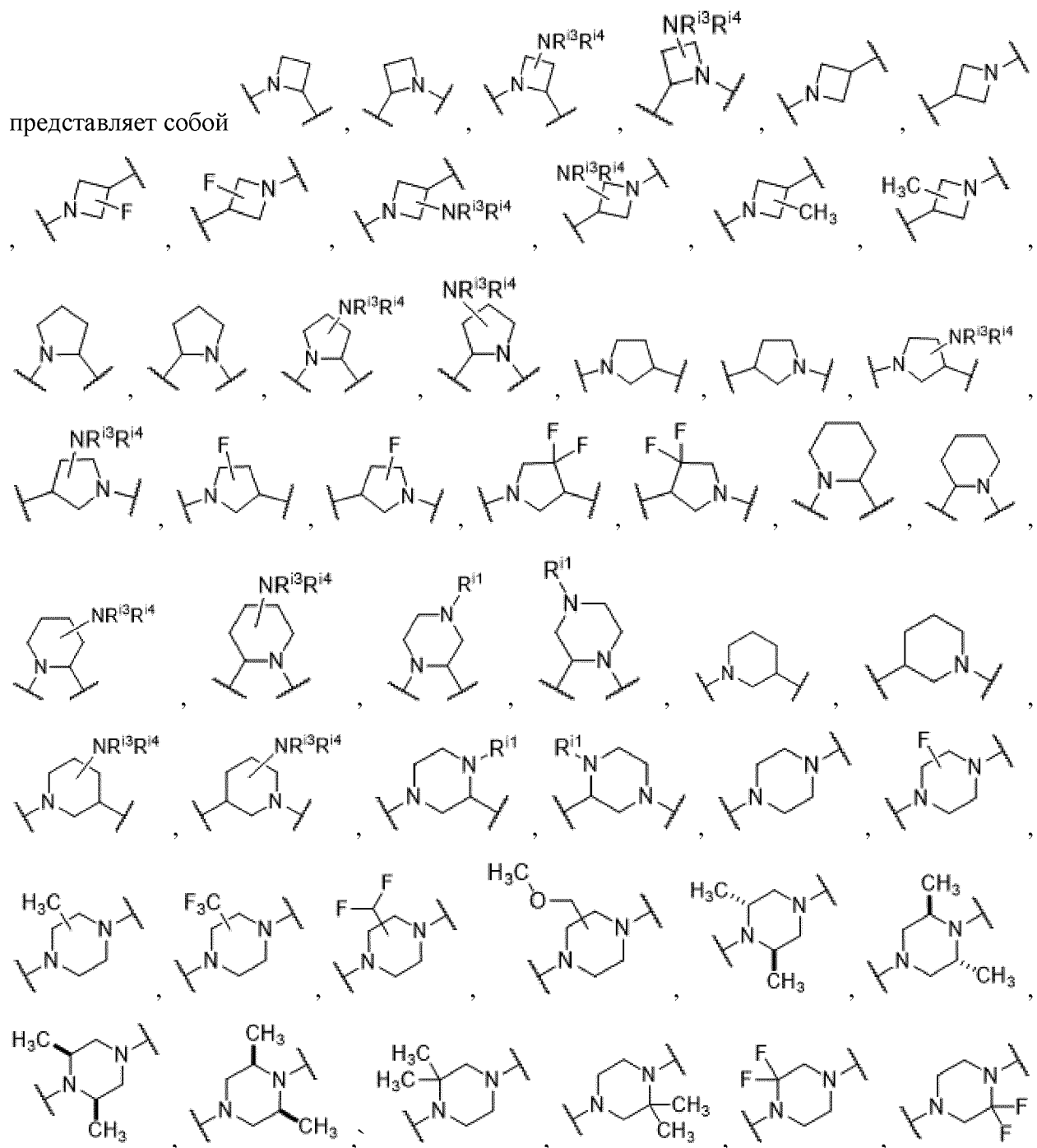
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $q1$ равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $q1$ равно 0. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $q1$ равно 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $q1$ равно 2.

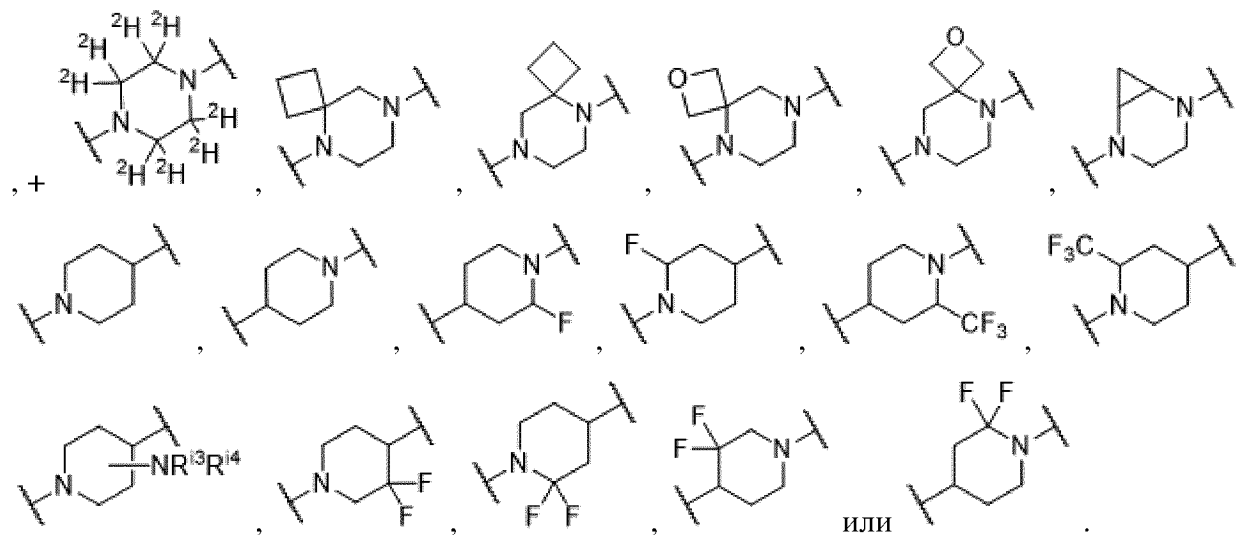
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $q2$ равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения $q2$ равно 0. В некоторых

вариантах реализации настоящего изобретения q_2 равно 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения q_2 равно 2.

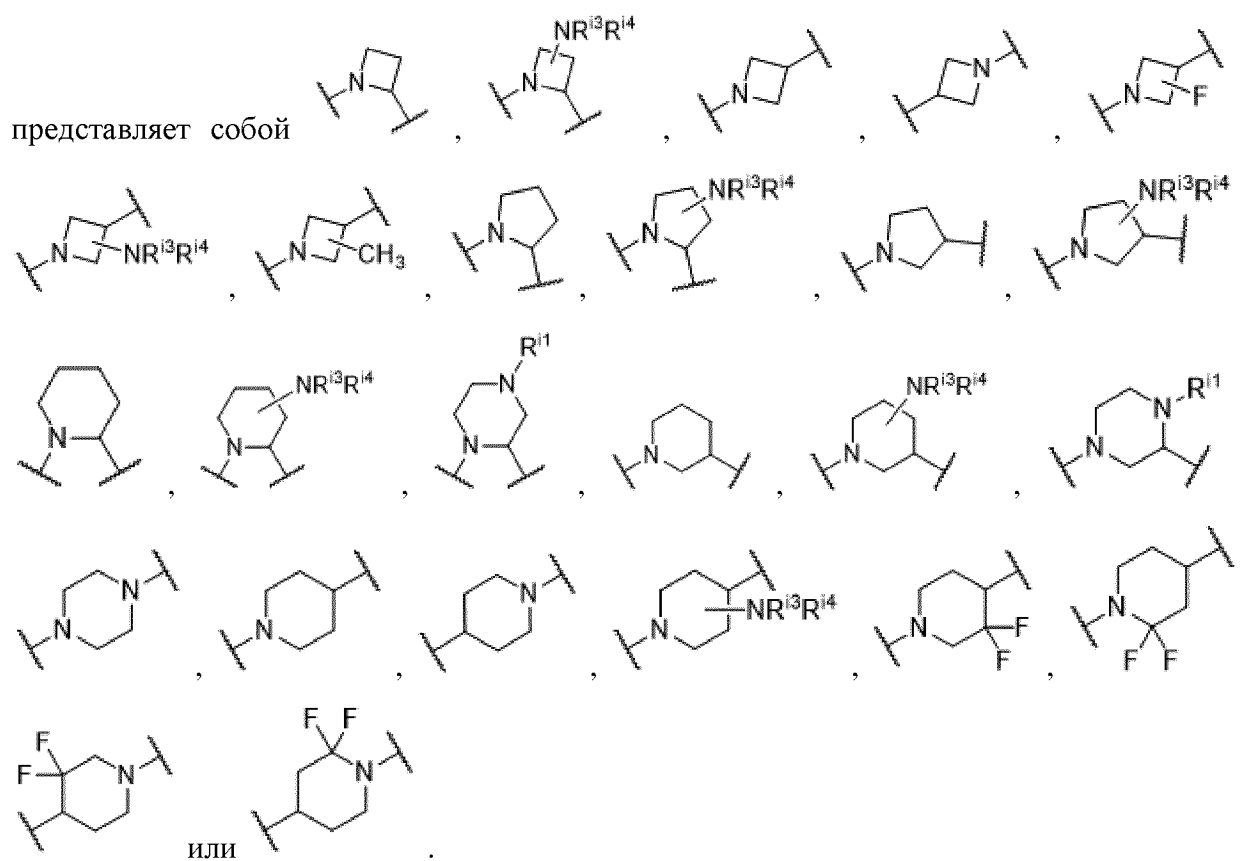
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения q_3 равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения q_3 равно 0. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения q_3 равно 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения q_3 равно 2.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклилен

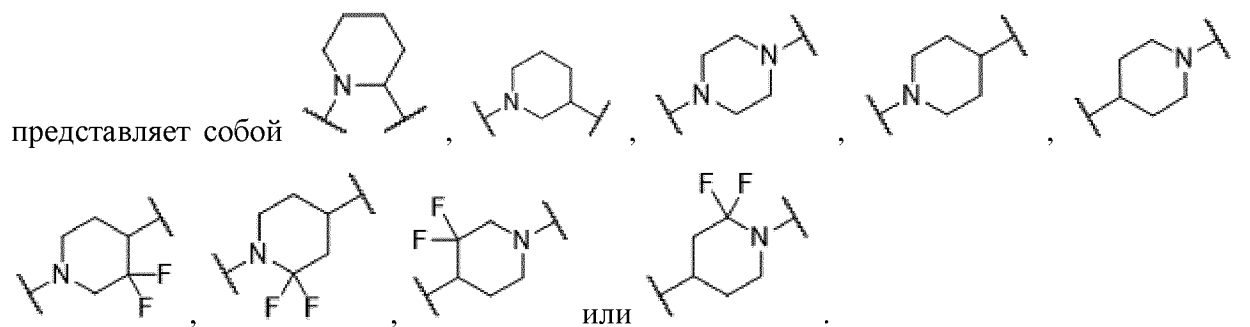




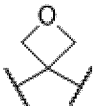
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C₂-C₉ гетероциклилен



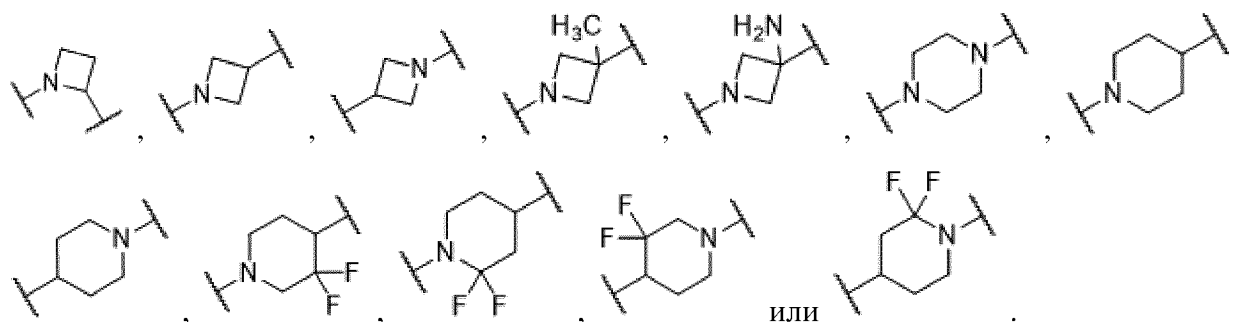
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C₂-C₉ гетероциклилен



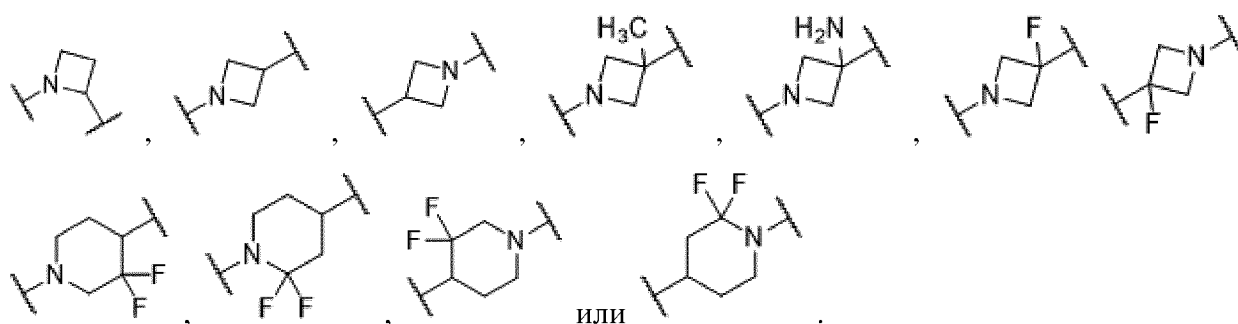
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C₂-C₉ гетероциклилен

представляет собой .

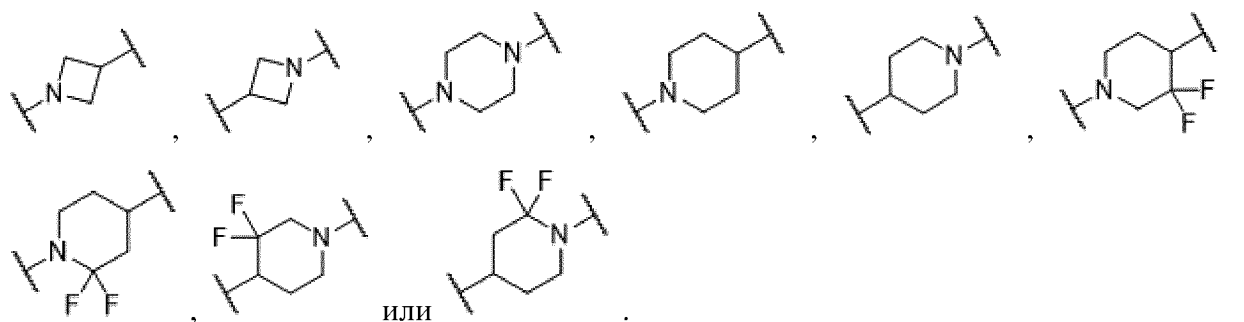
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой



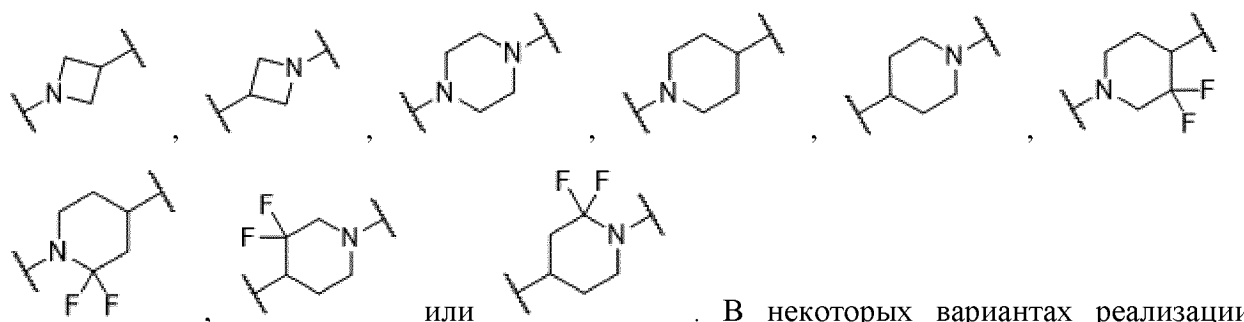
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой

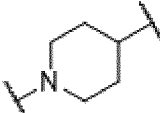
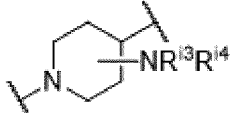


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой

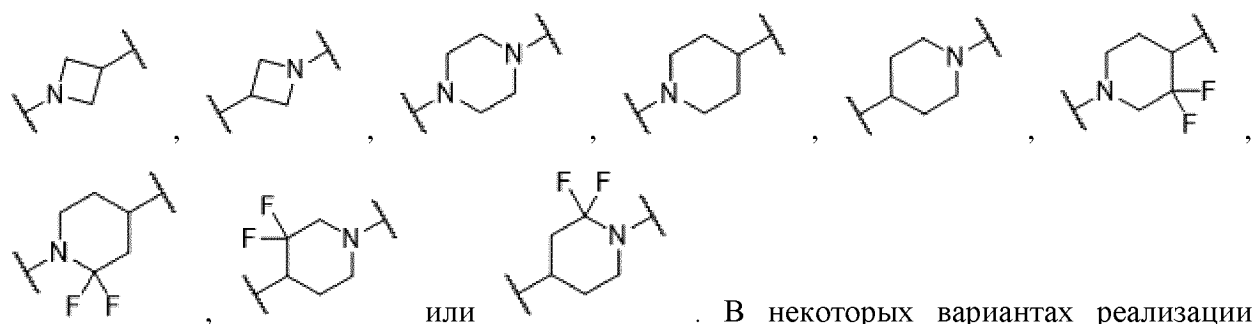


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^2 представляет собой

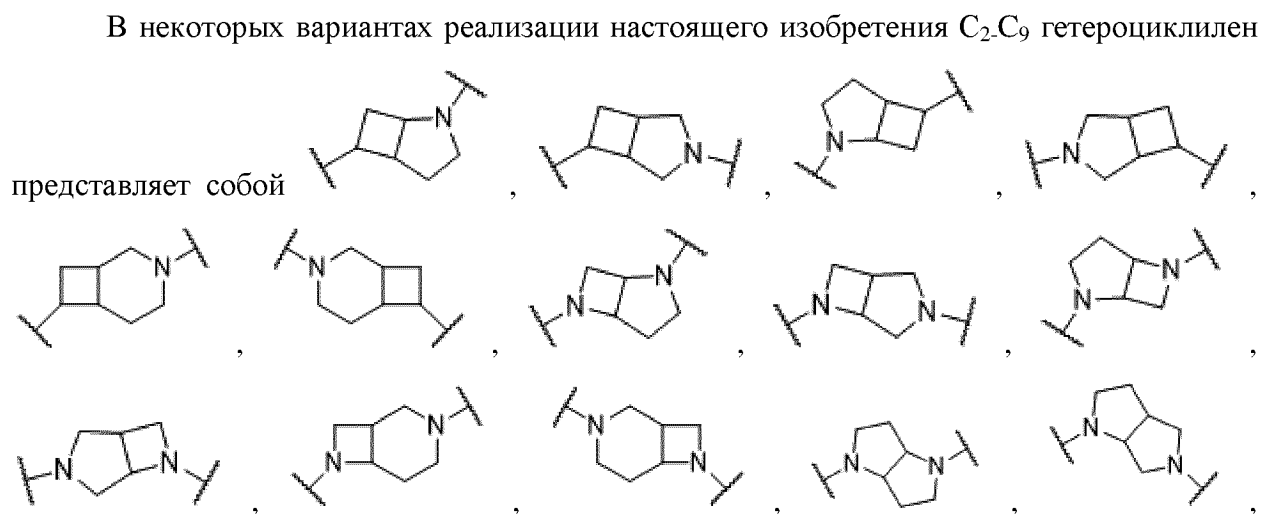
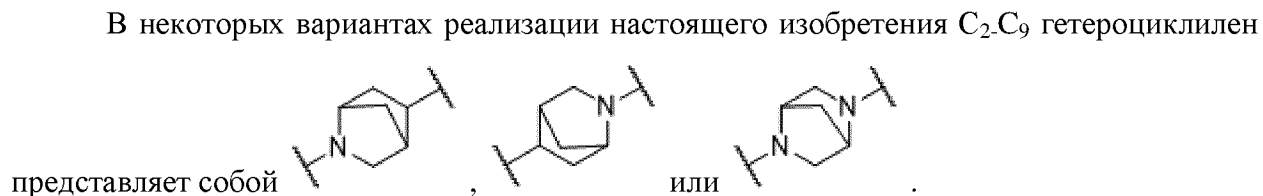
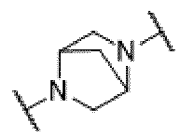
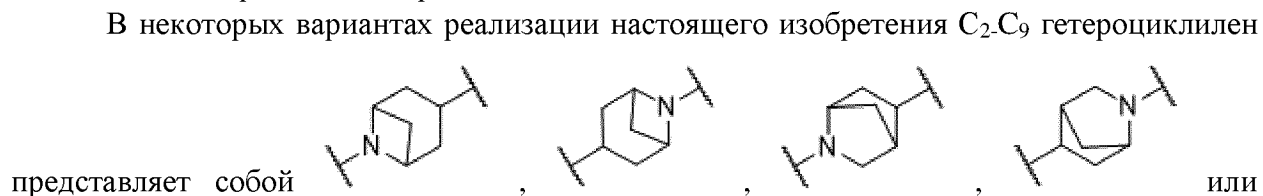


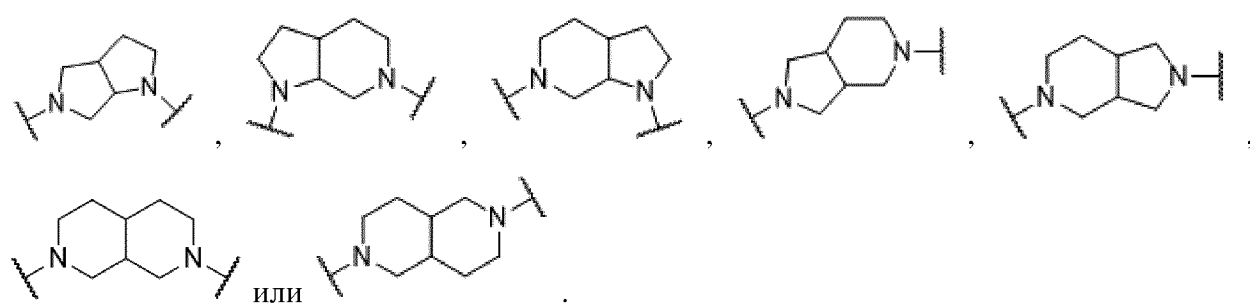
настоящего изобретения F^2 представляет собой  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^3 представляет собой

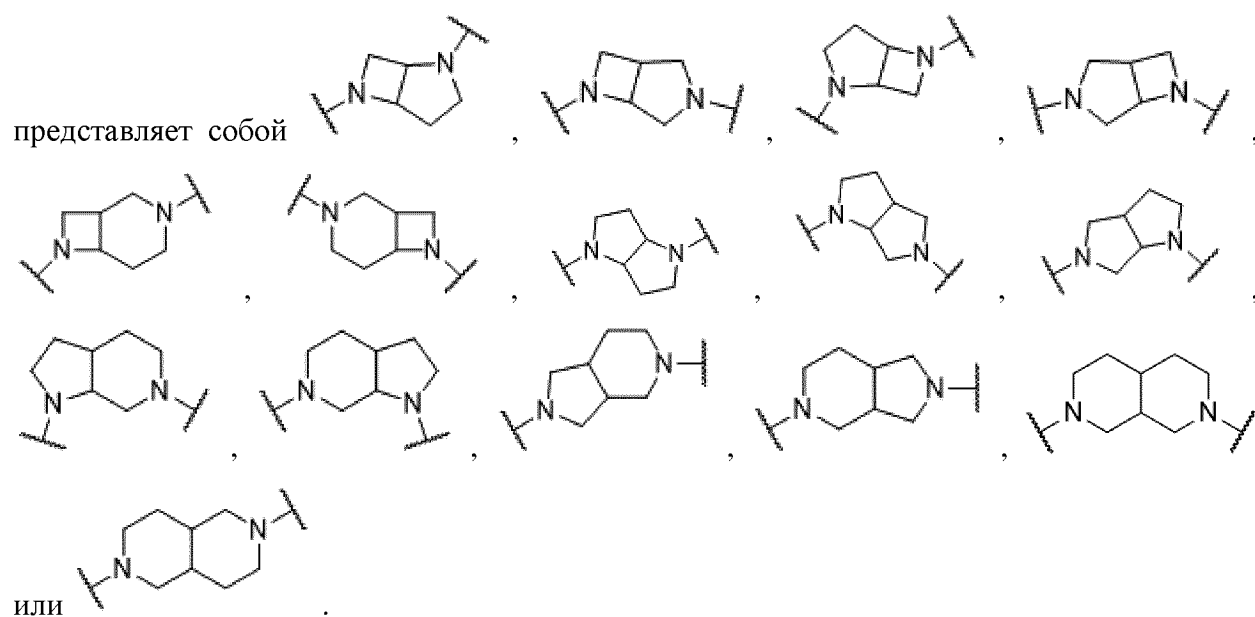


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{i1} представляет собой Н или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{i2} представляет собой Н или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{i3} представляет собой Н или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{i4} представляет собой Н или метил.

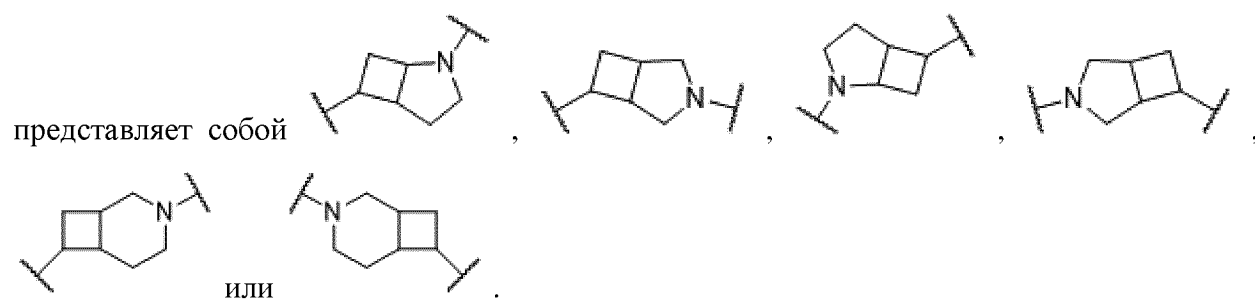




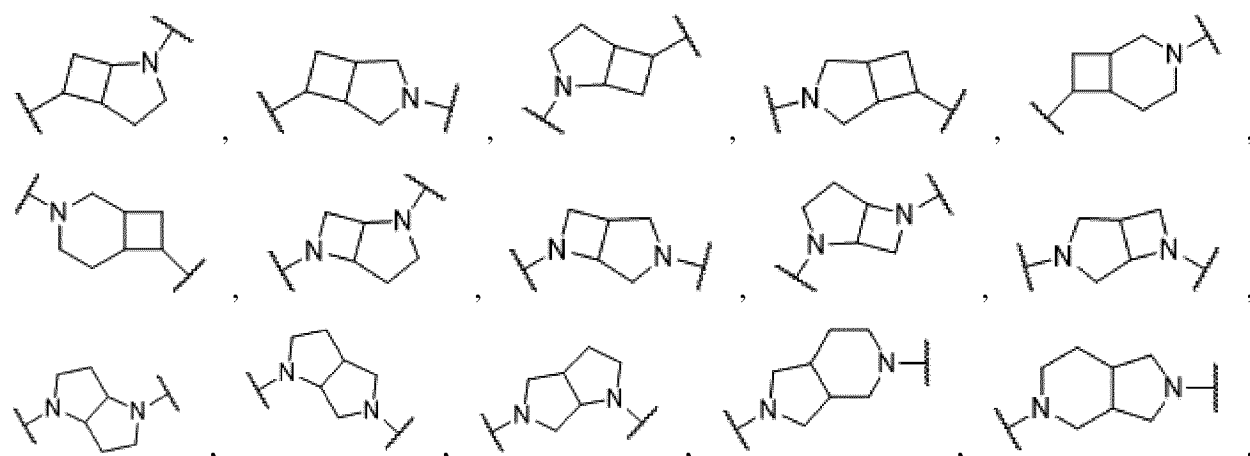
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклический

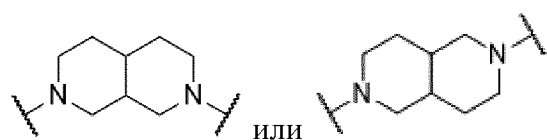


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклический

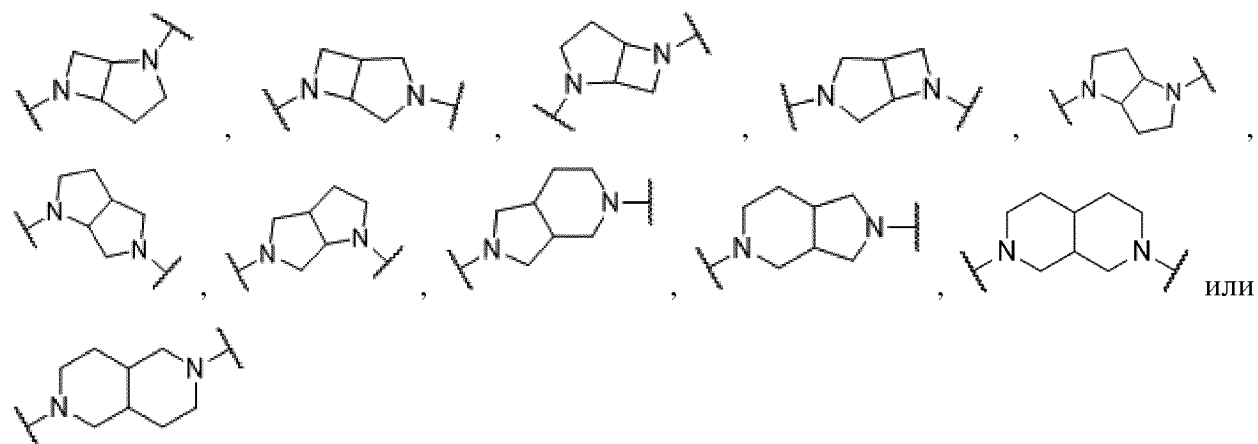


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой

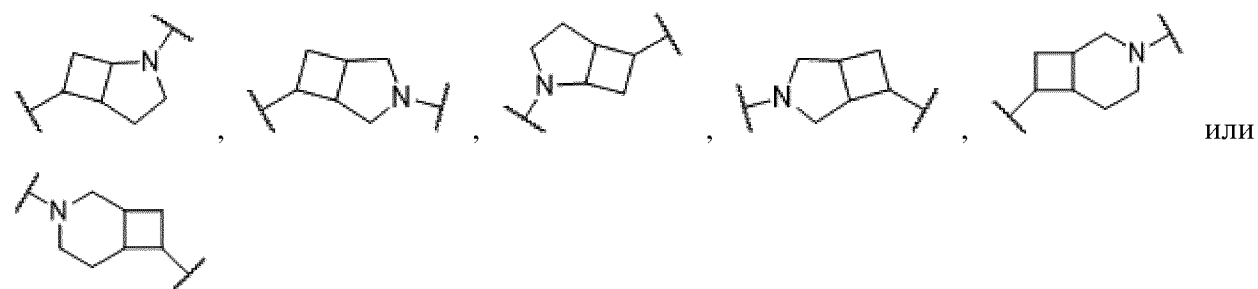




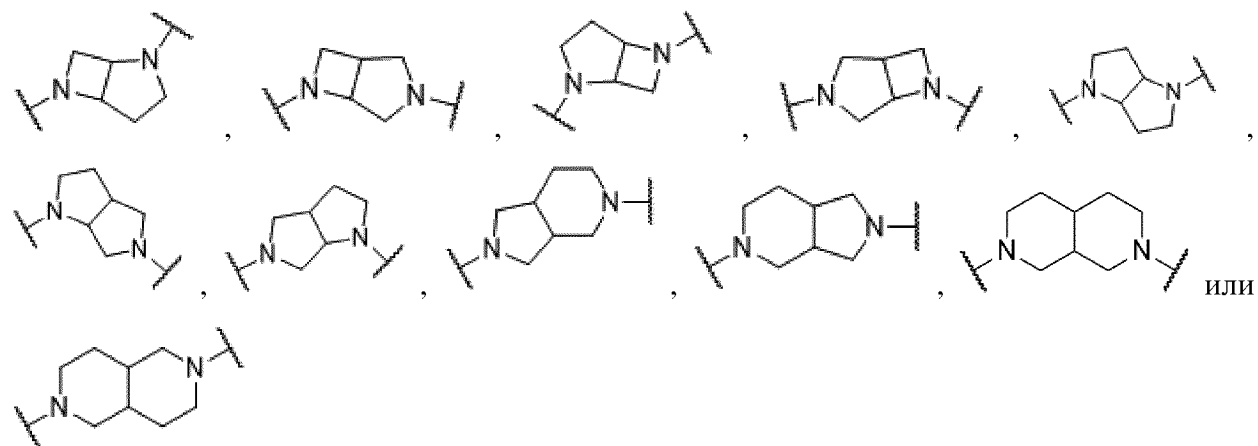
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой



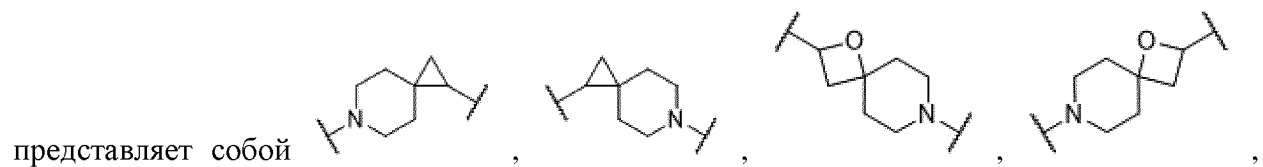
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой

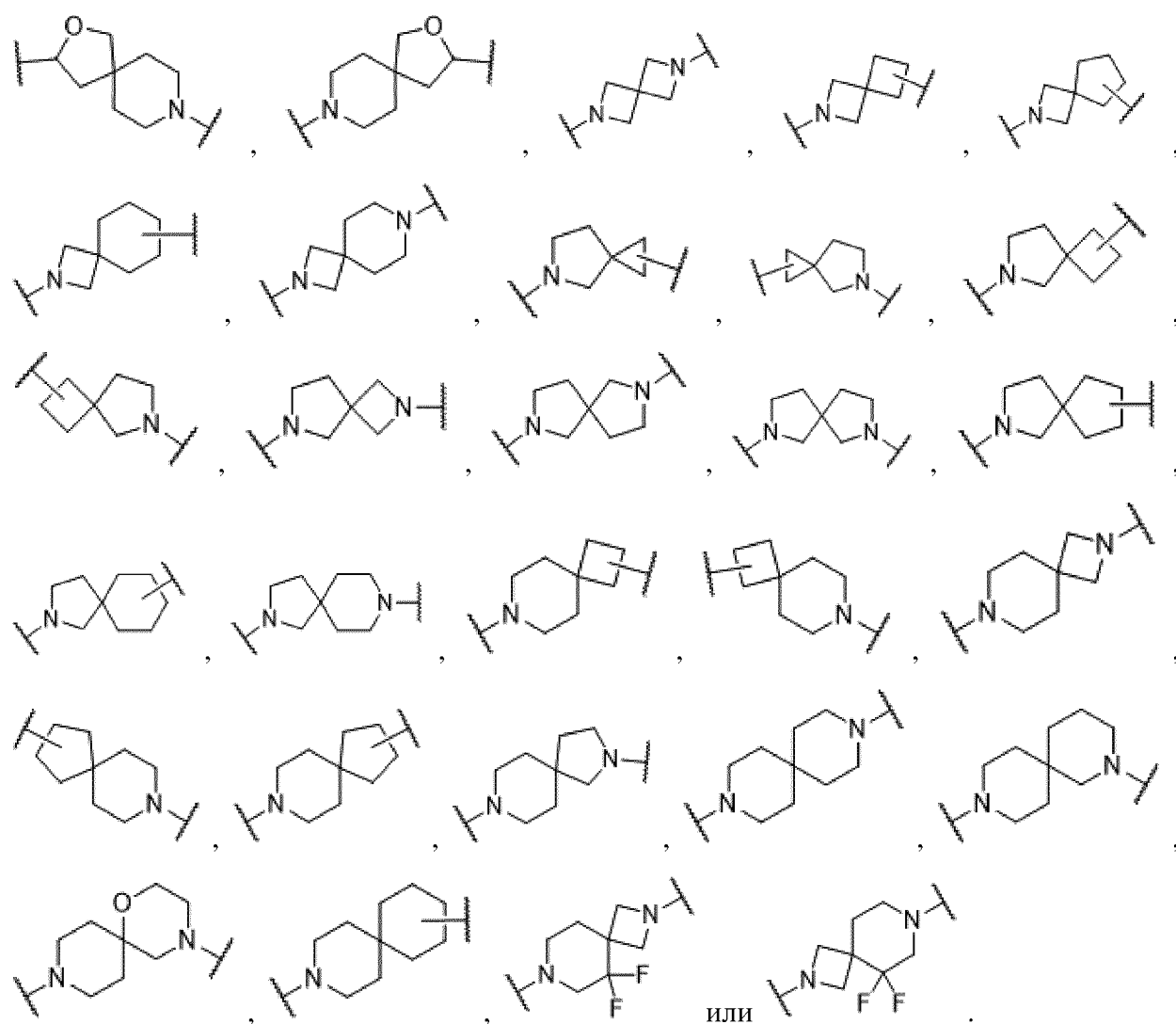


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^2 представляет собой



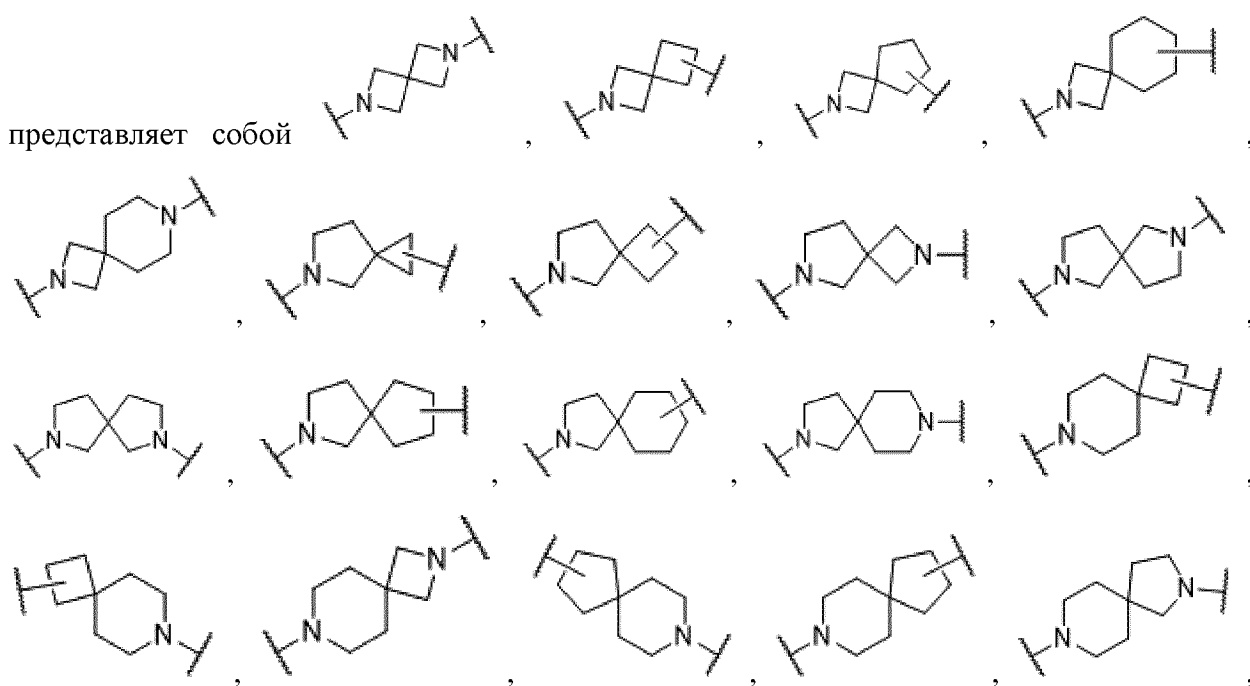
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_{2-C_9} гетероциклил

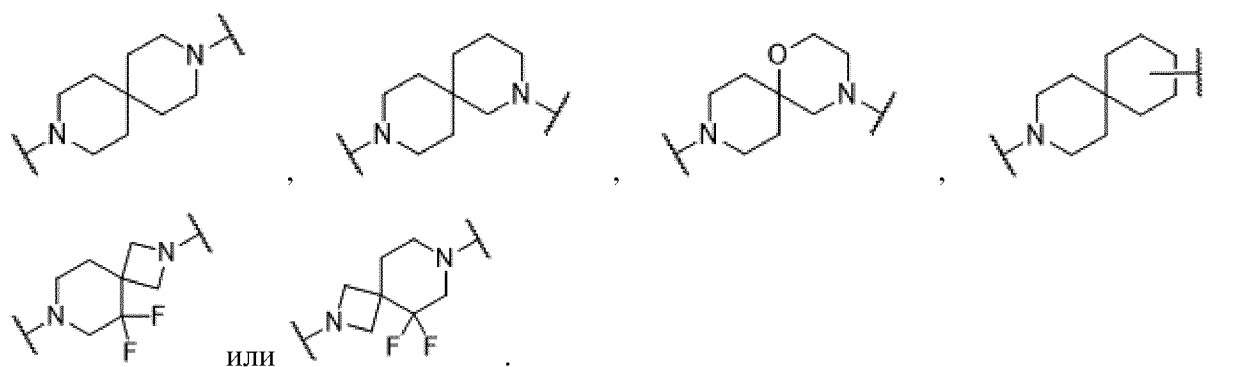




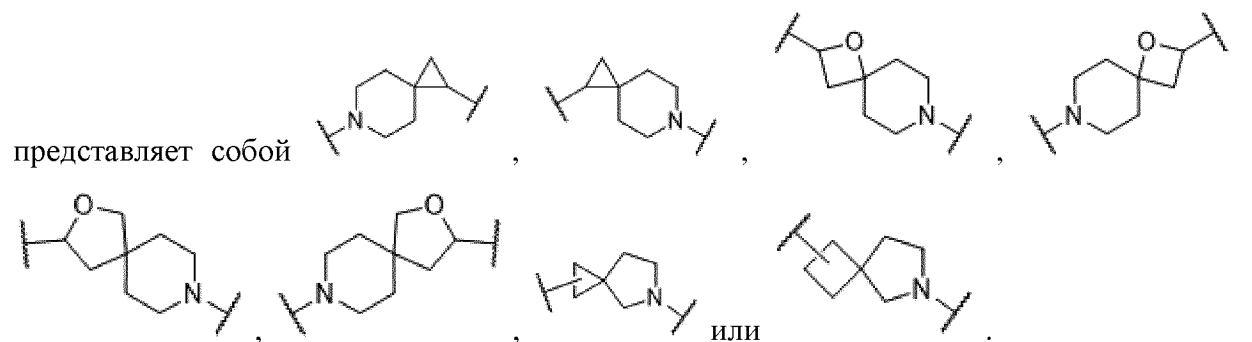
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C₂-C₉ гетероцикл

представляет собой

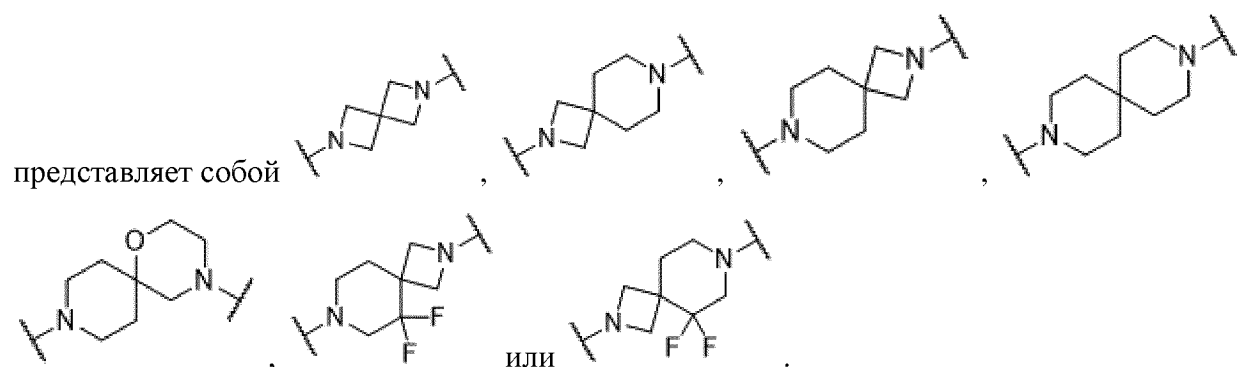




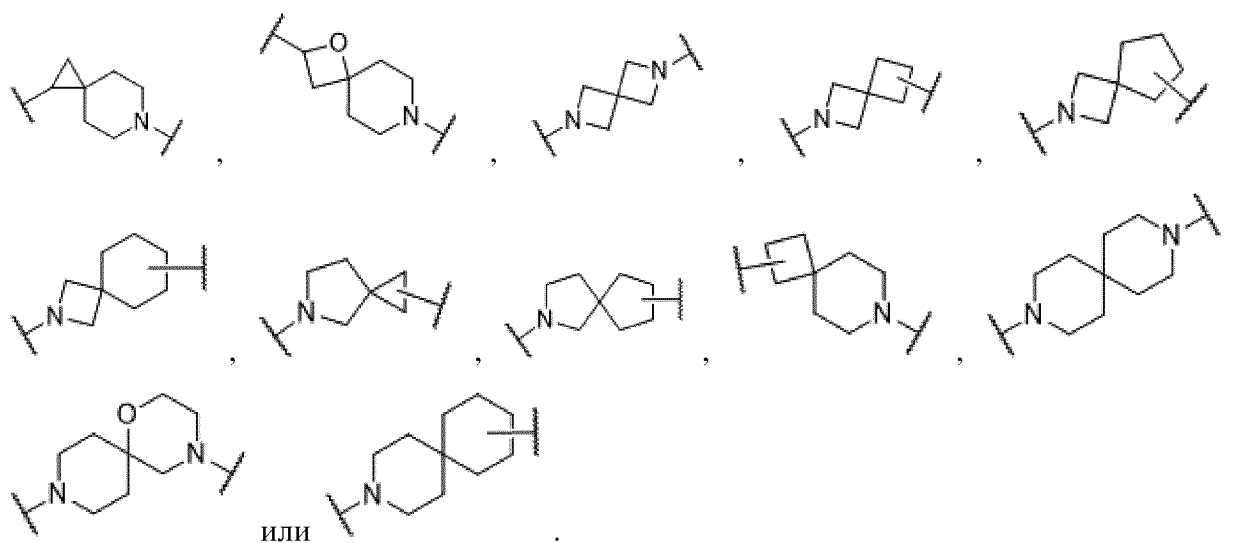
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклил



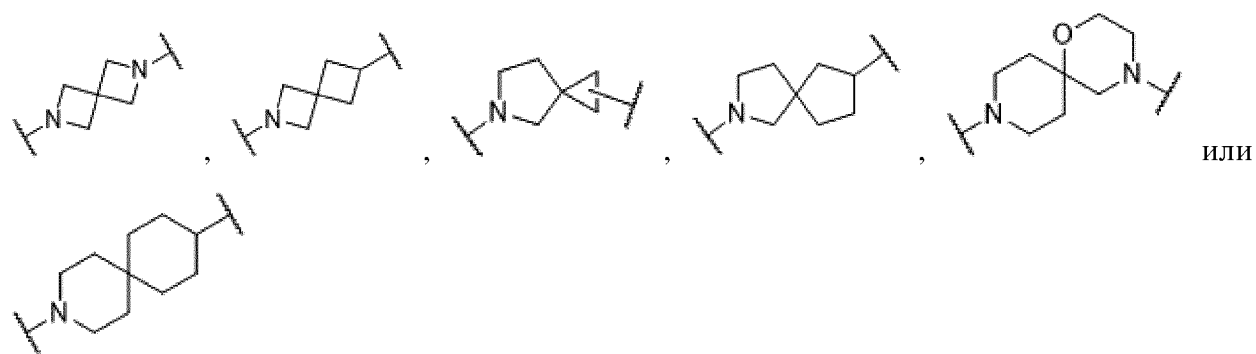
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2-C_9 гетероциклил



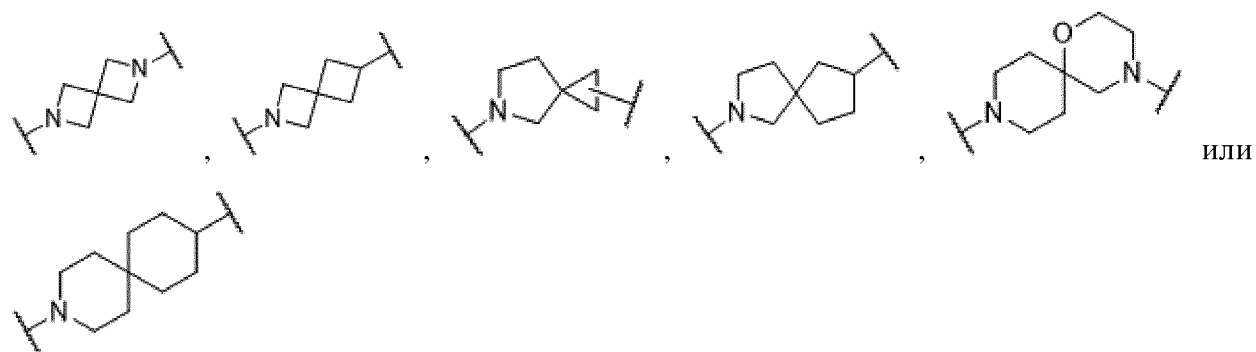
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой



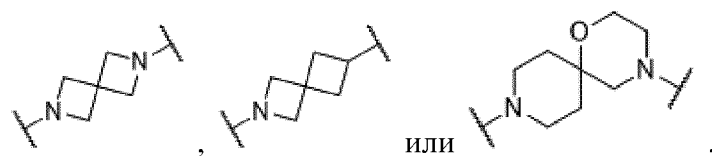
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой



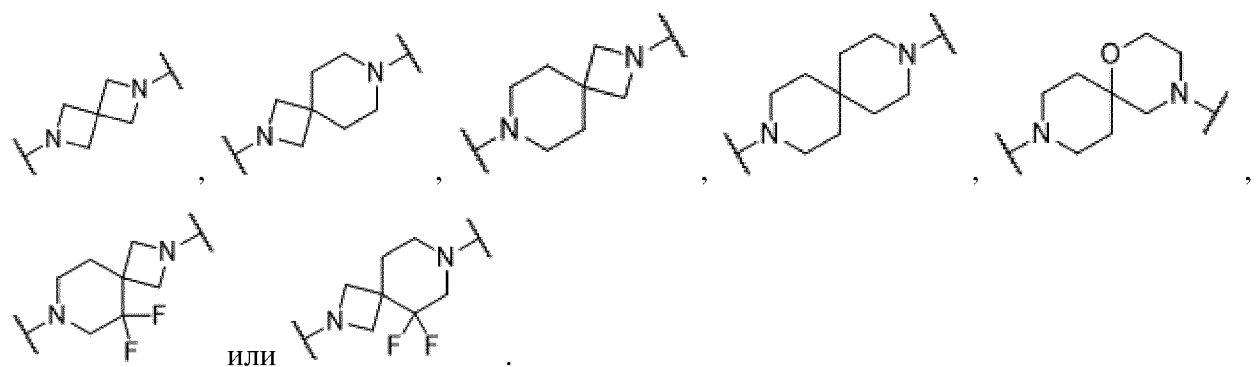
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой



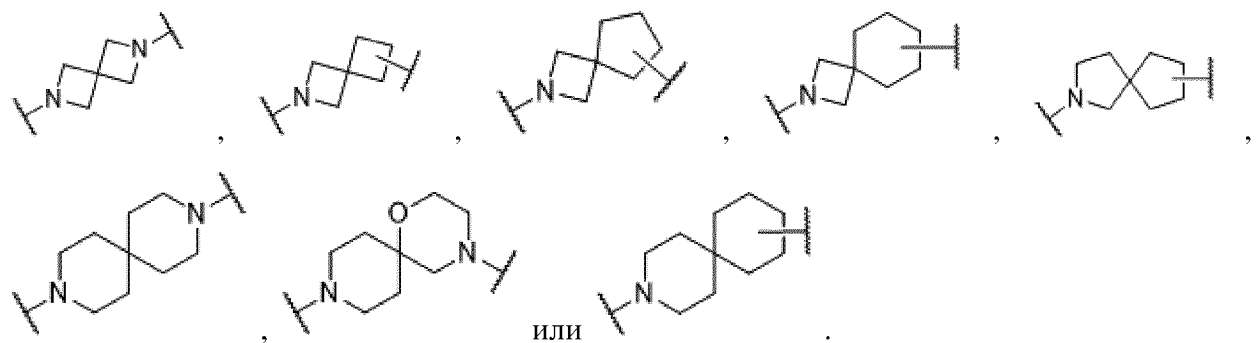
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой



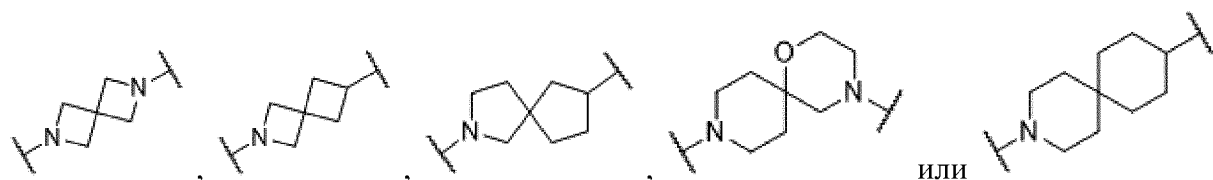
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^1 представляет собой



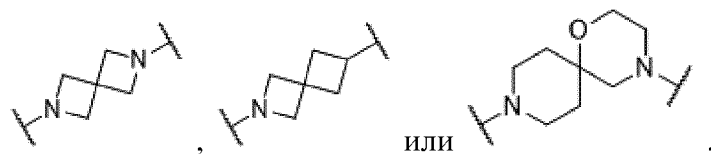
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^2 представляет собой



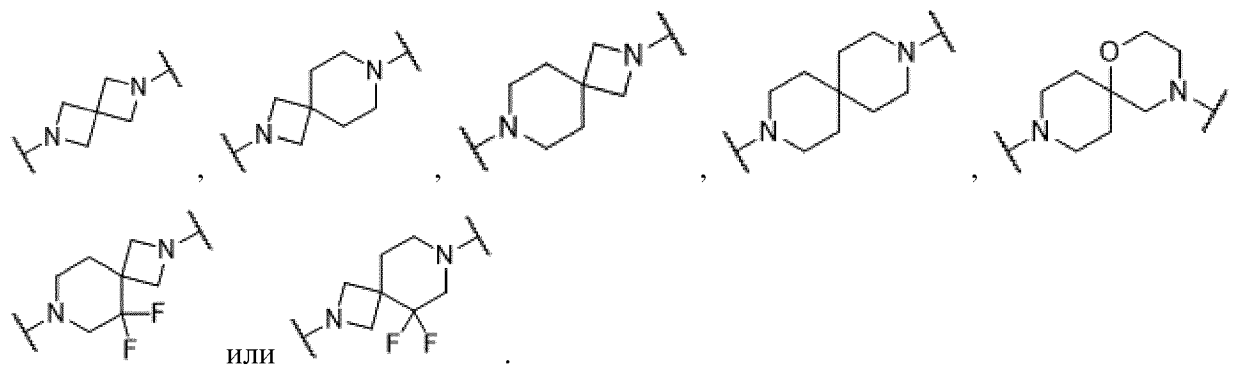
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^2 представляет собой



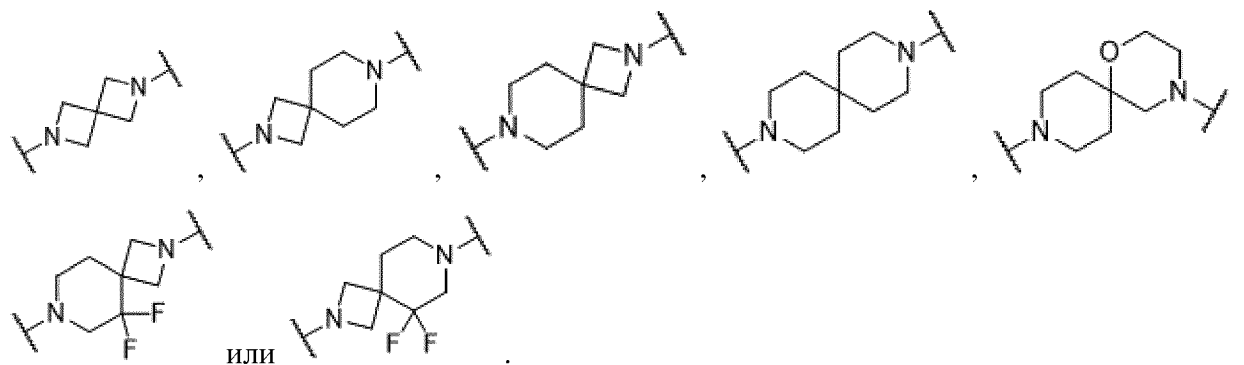
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^2 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^2 представляет собой

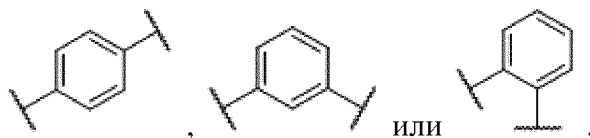


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^3 представляет собой



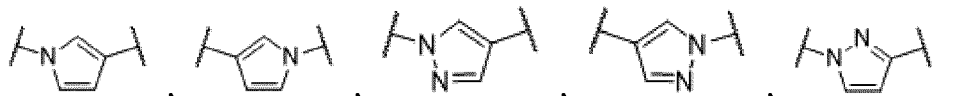
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из F^1 , F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арилен.

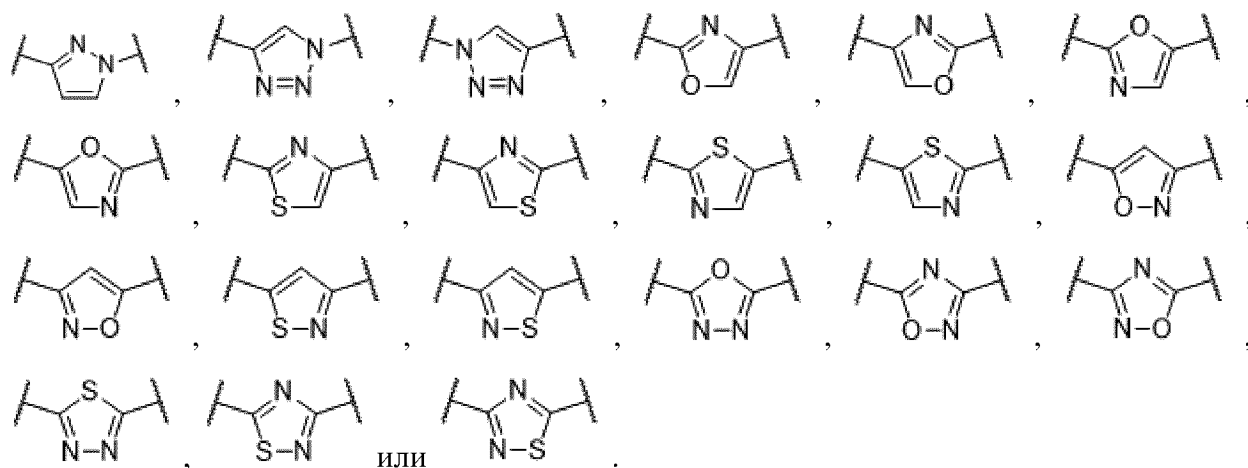
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_6 - C_{10} арилен представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из F^1 , F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C_2 - C_9 гетероарил представляет собой





В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^2 представляет собой



или

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения F^2 представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C^3 представляет собой



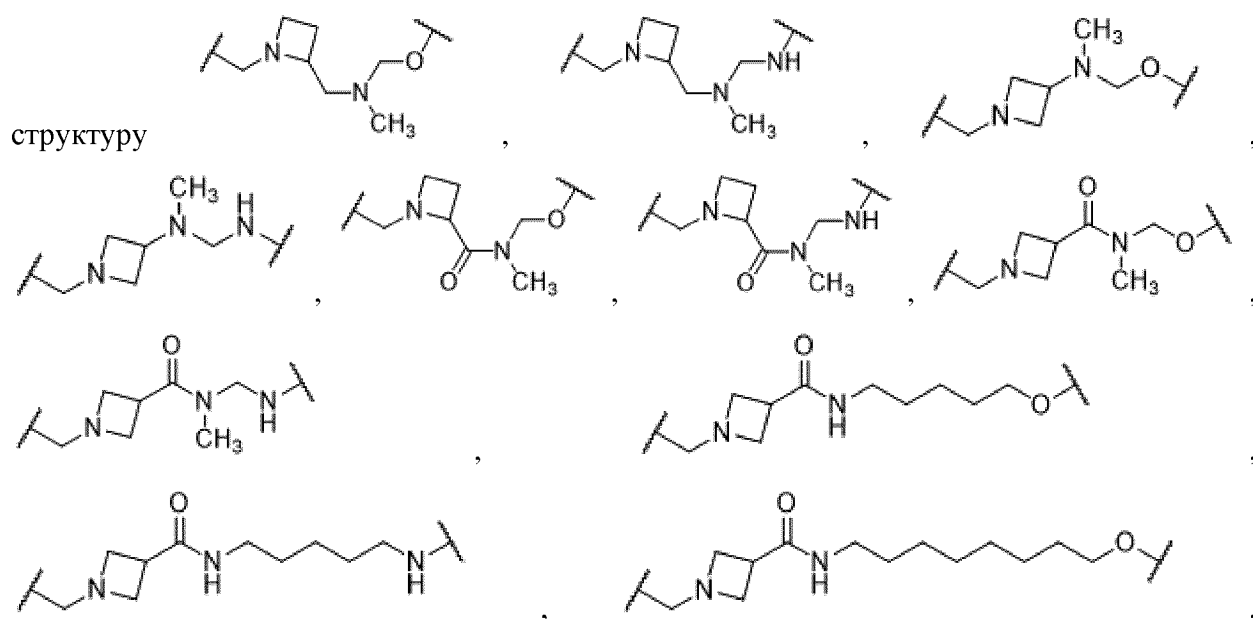
или

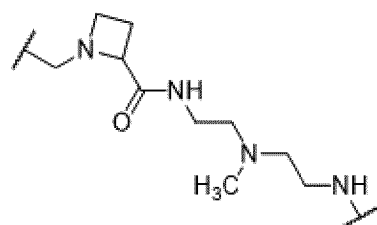
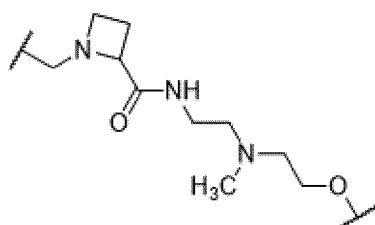
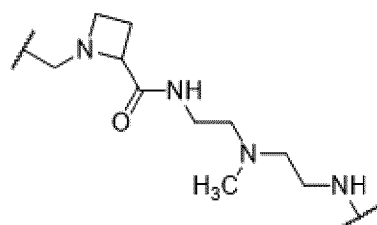
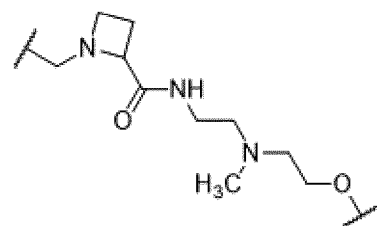
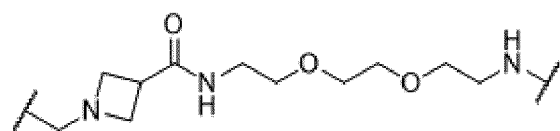
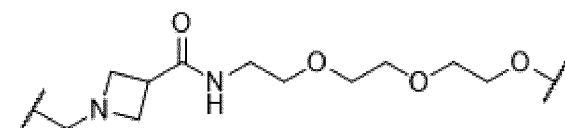
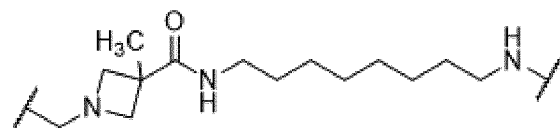
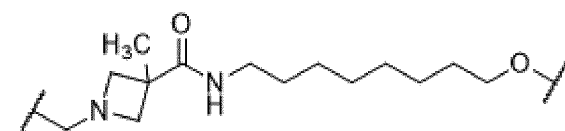
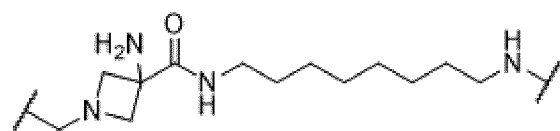
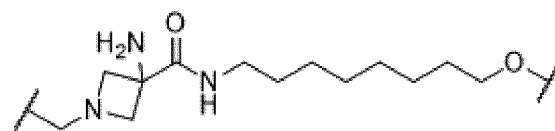
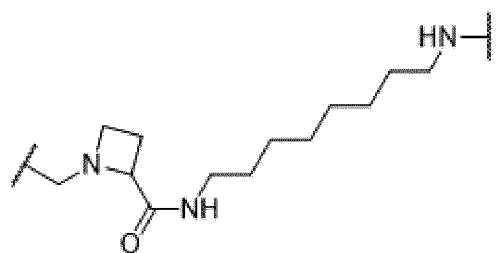
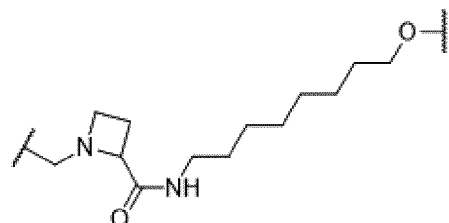
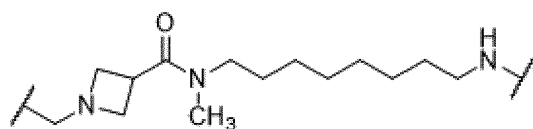
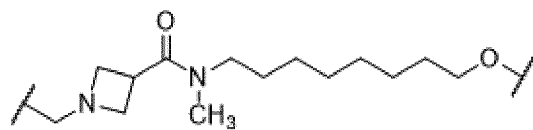
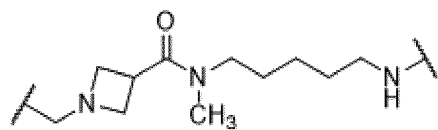
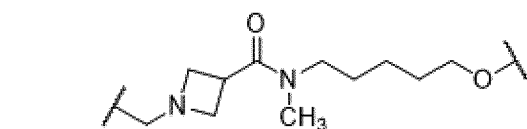
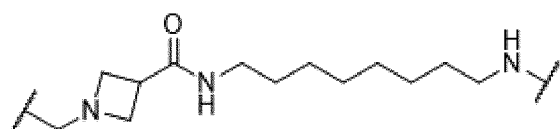
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения C^3 представляет собой

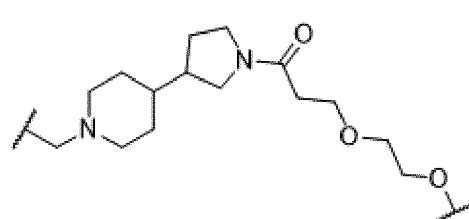
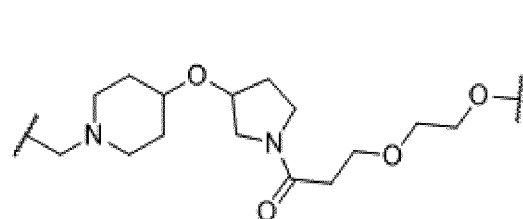
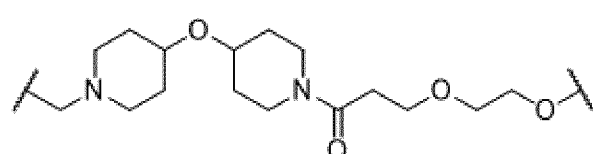
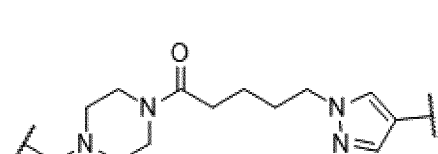
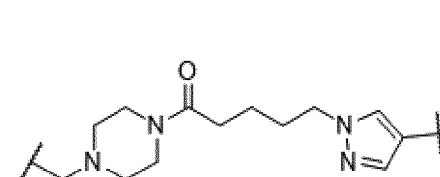
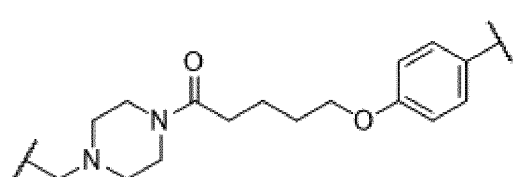
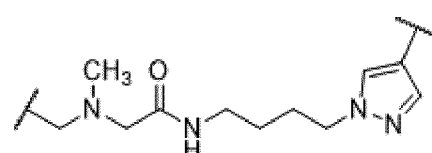
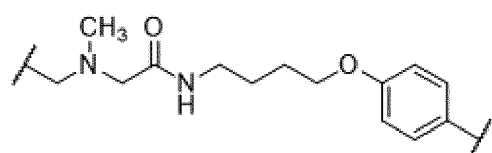
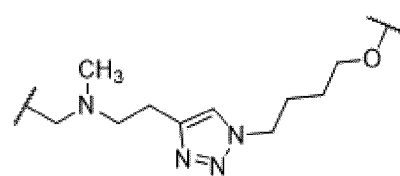
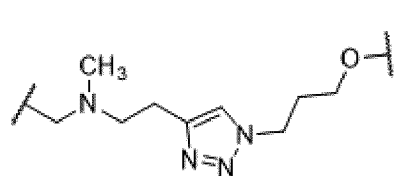
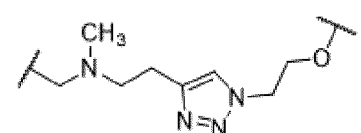
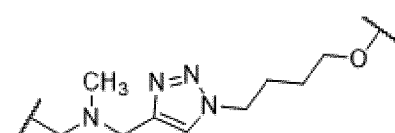
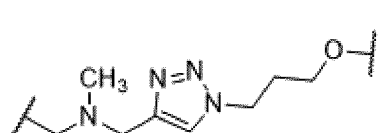
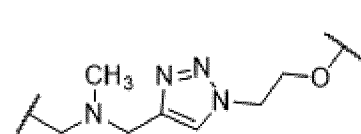
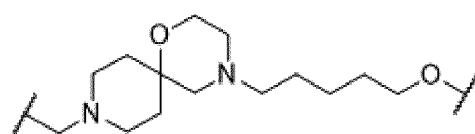
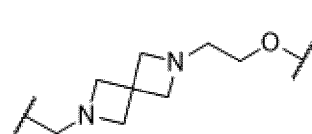
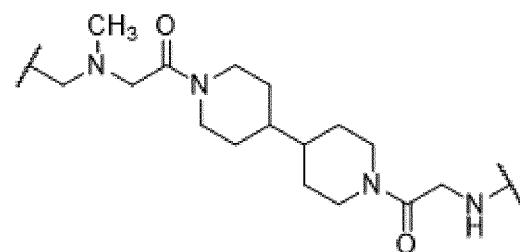
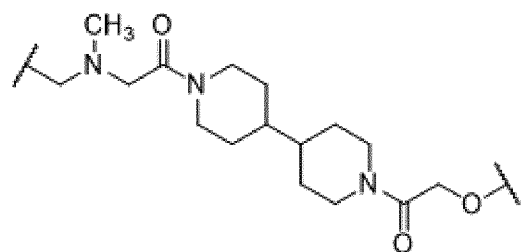
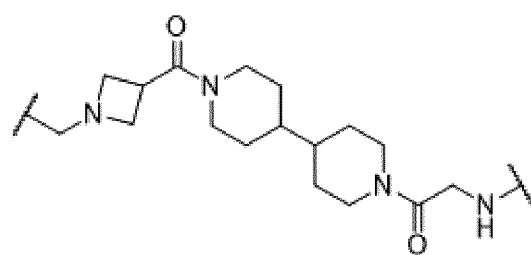
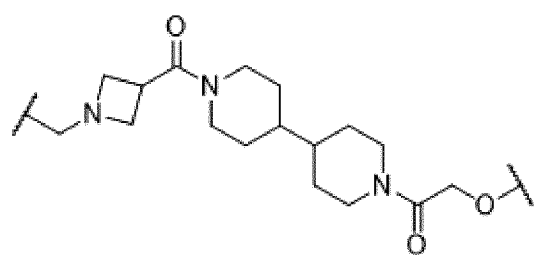


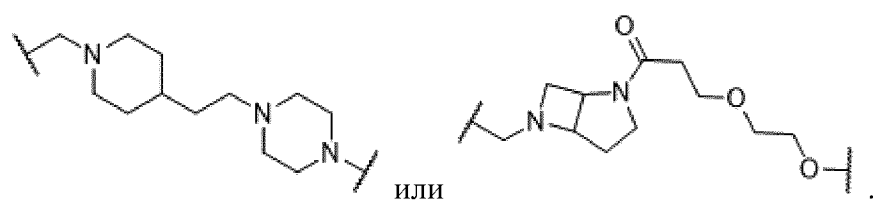
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения m равно 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения p равно 1.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет

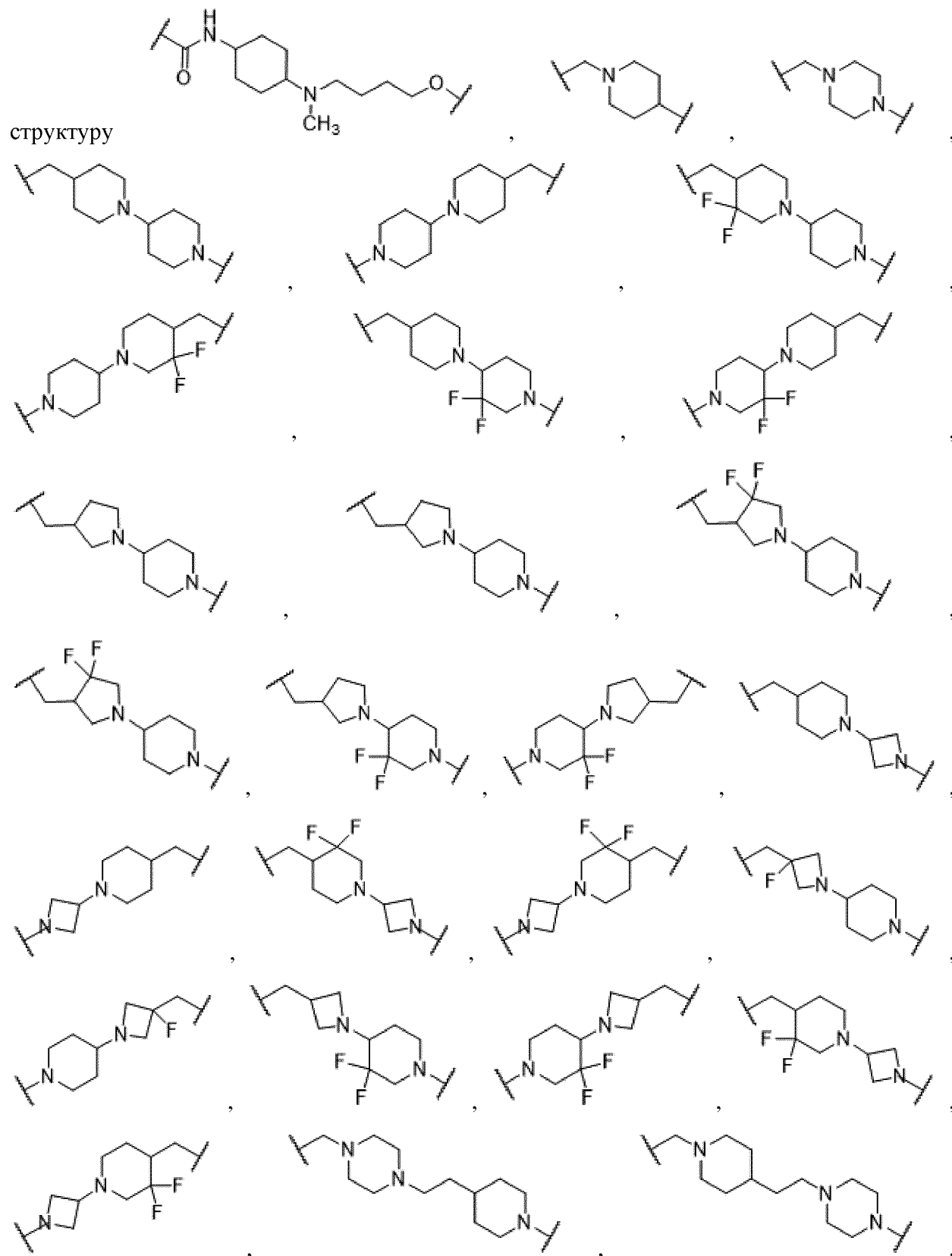


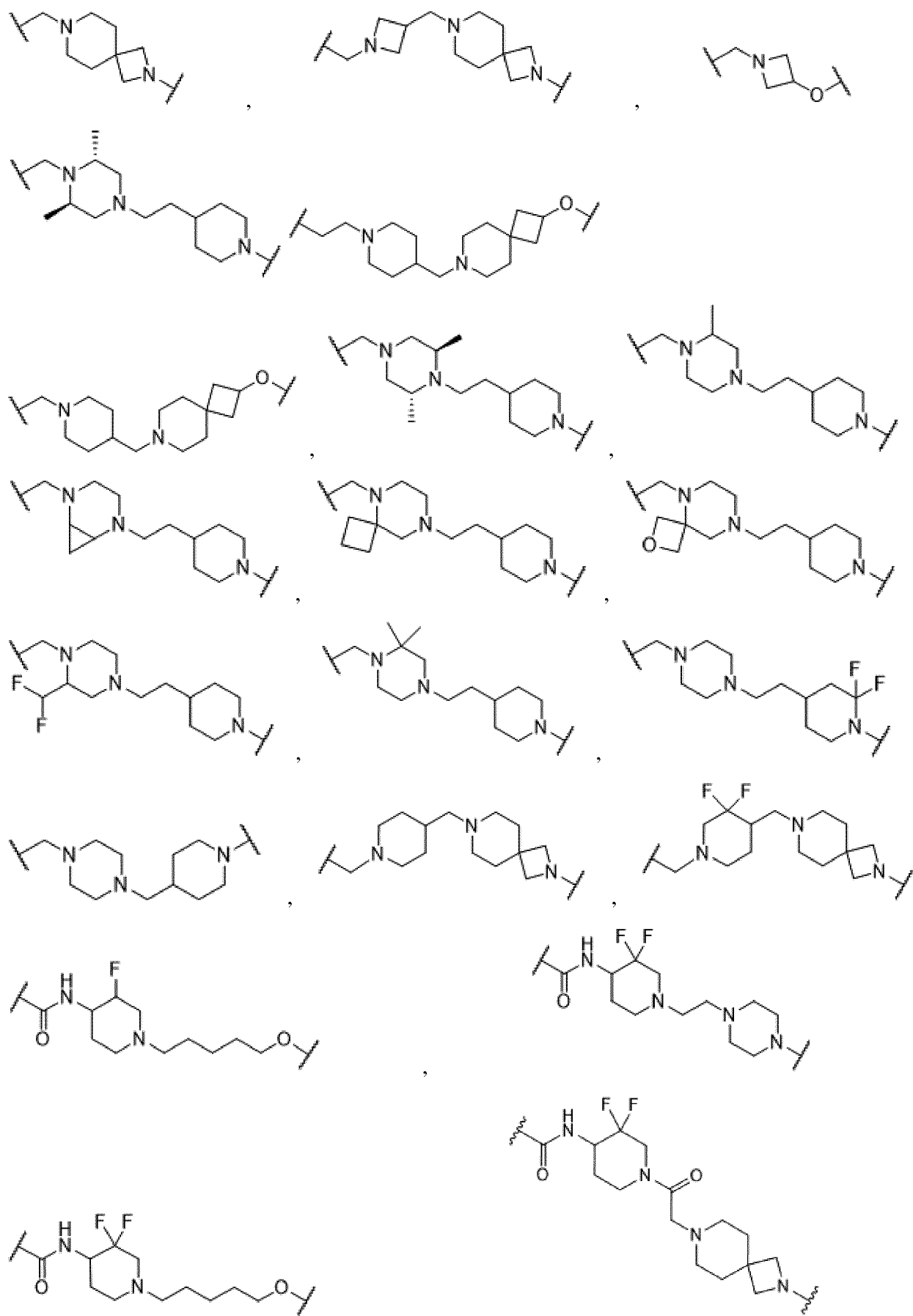


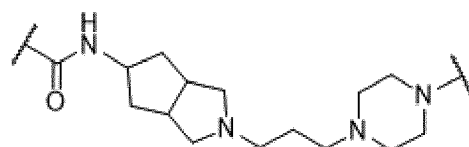
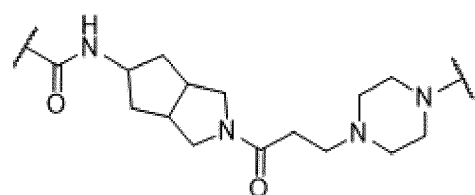
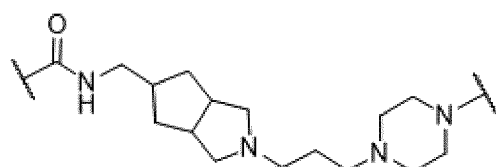
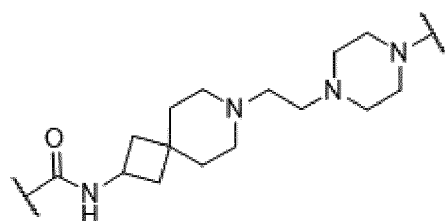
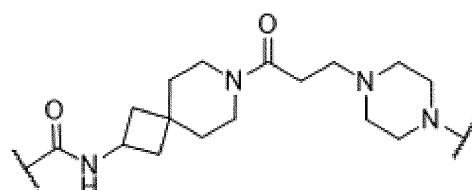
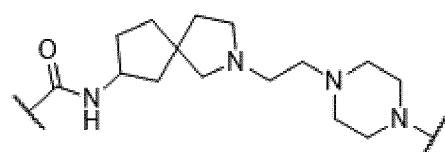
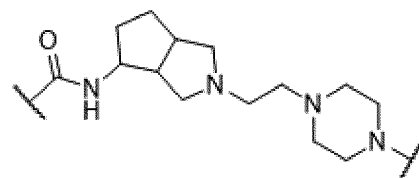
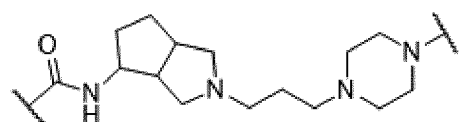
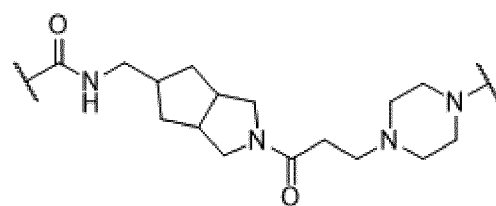
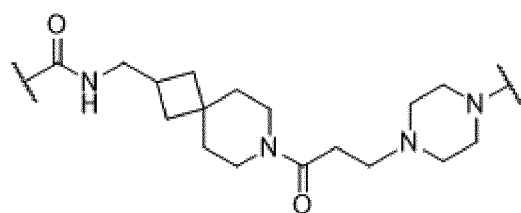
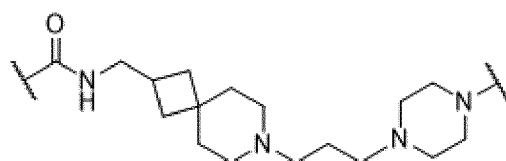
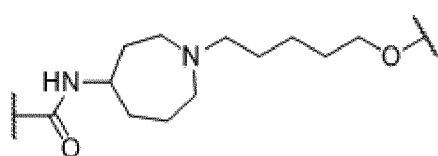
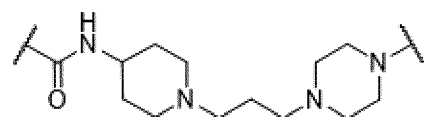
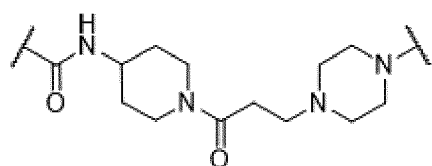
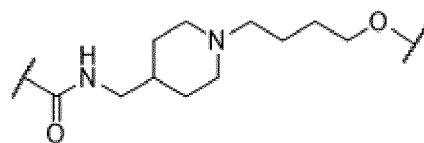
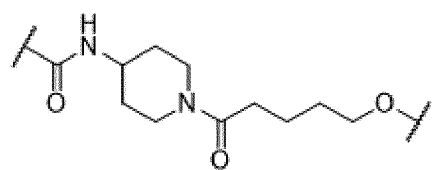
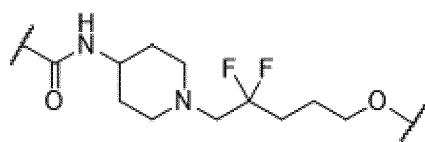
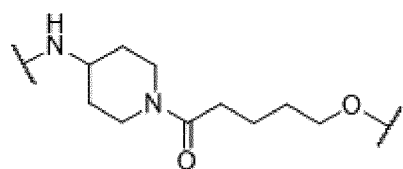


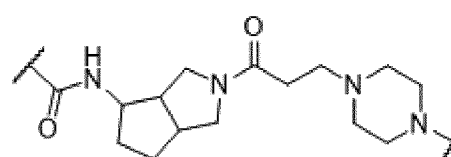
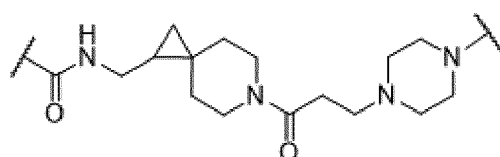
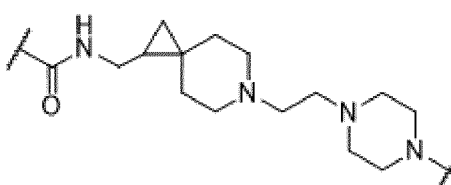
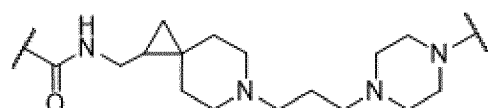
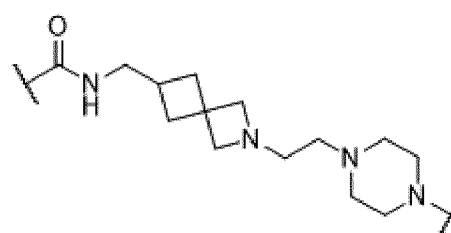
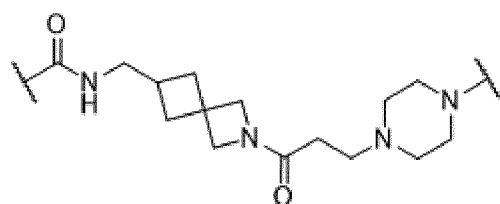
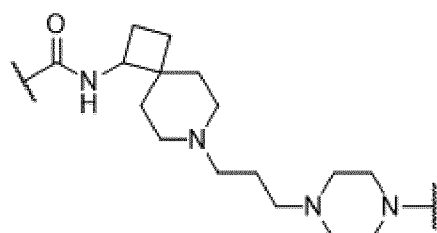
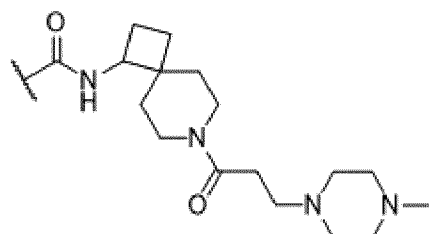
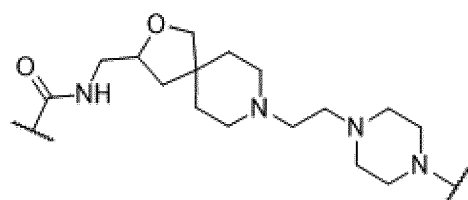
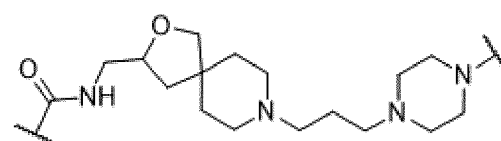
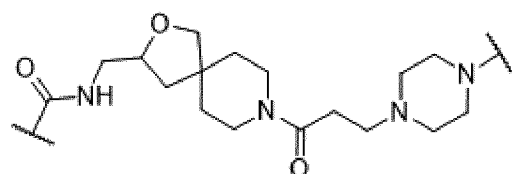
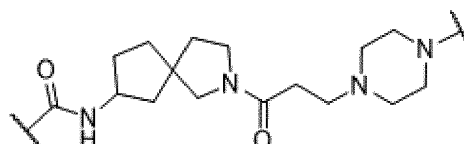
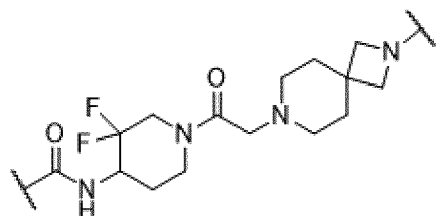
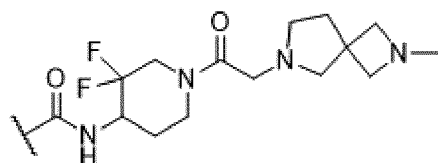
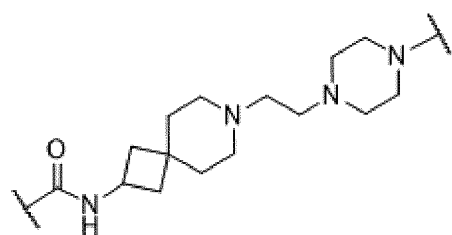


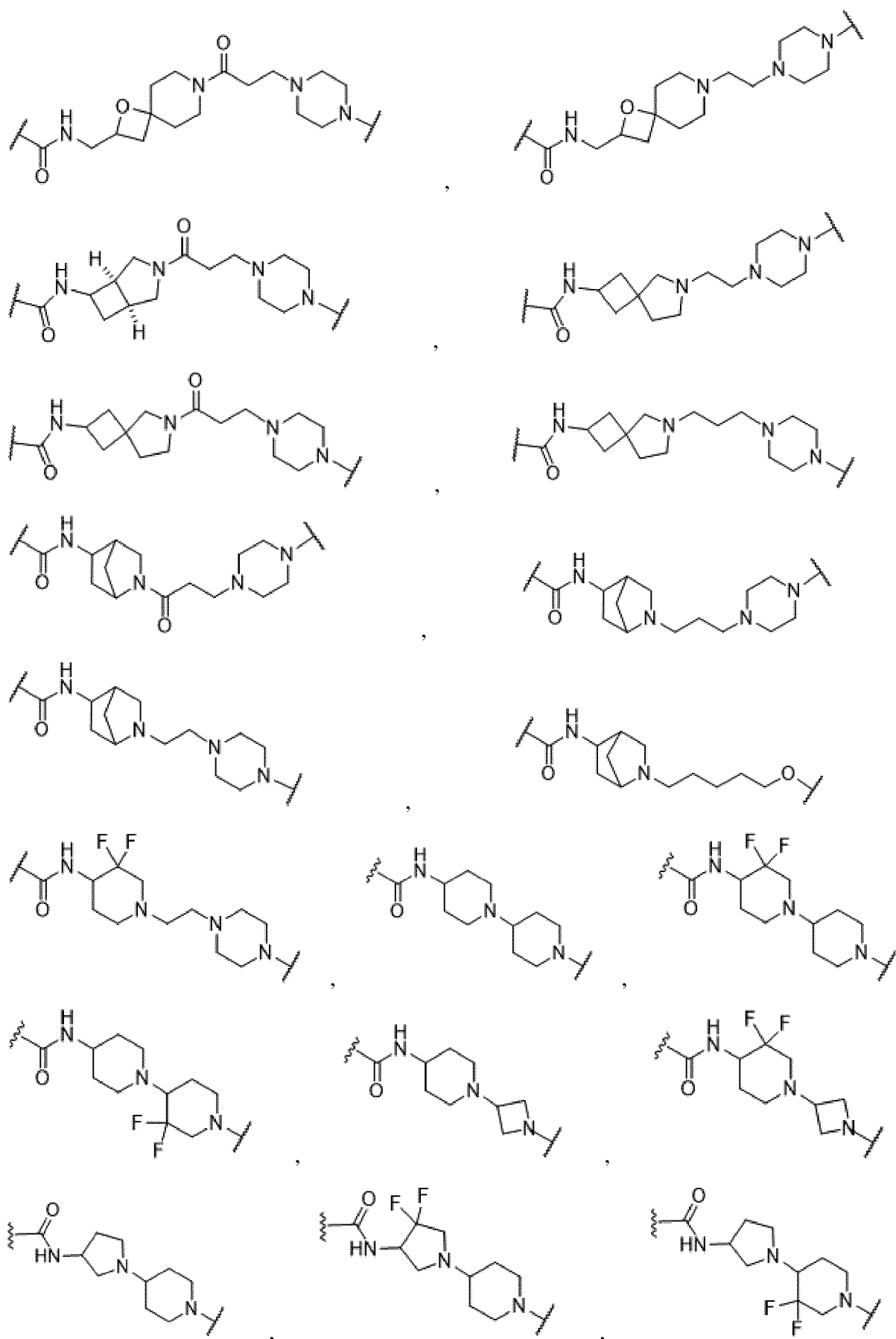
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет

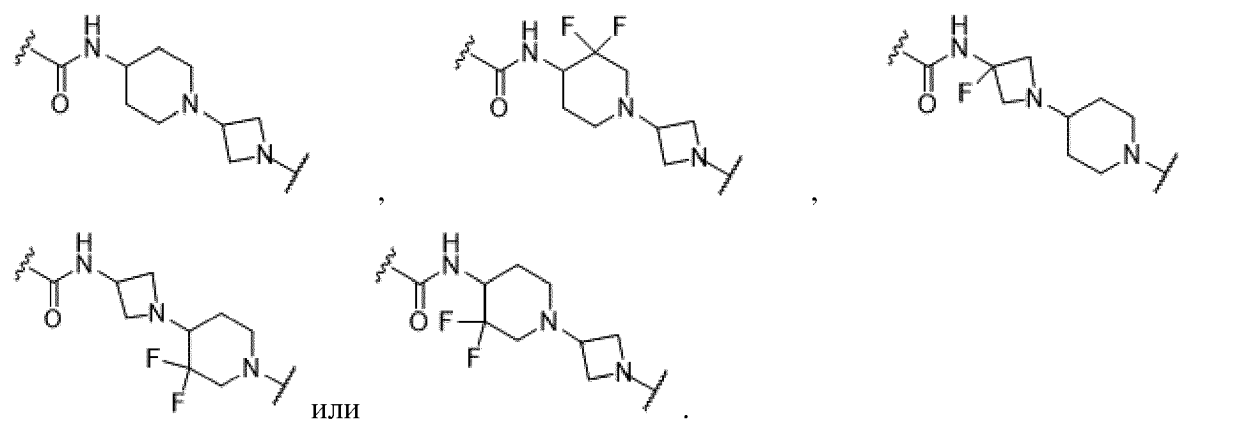




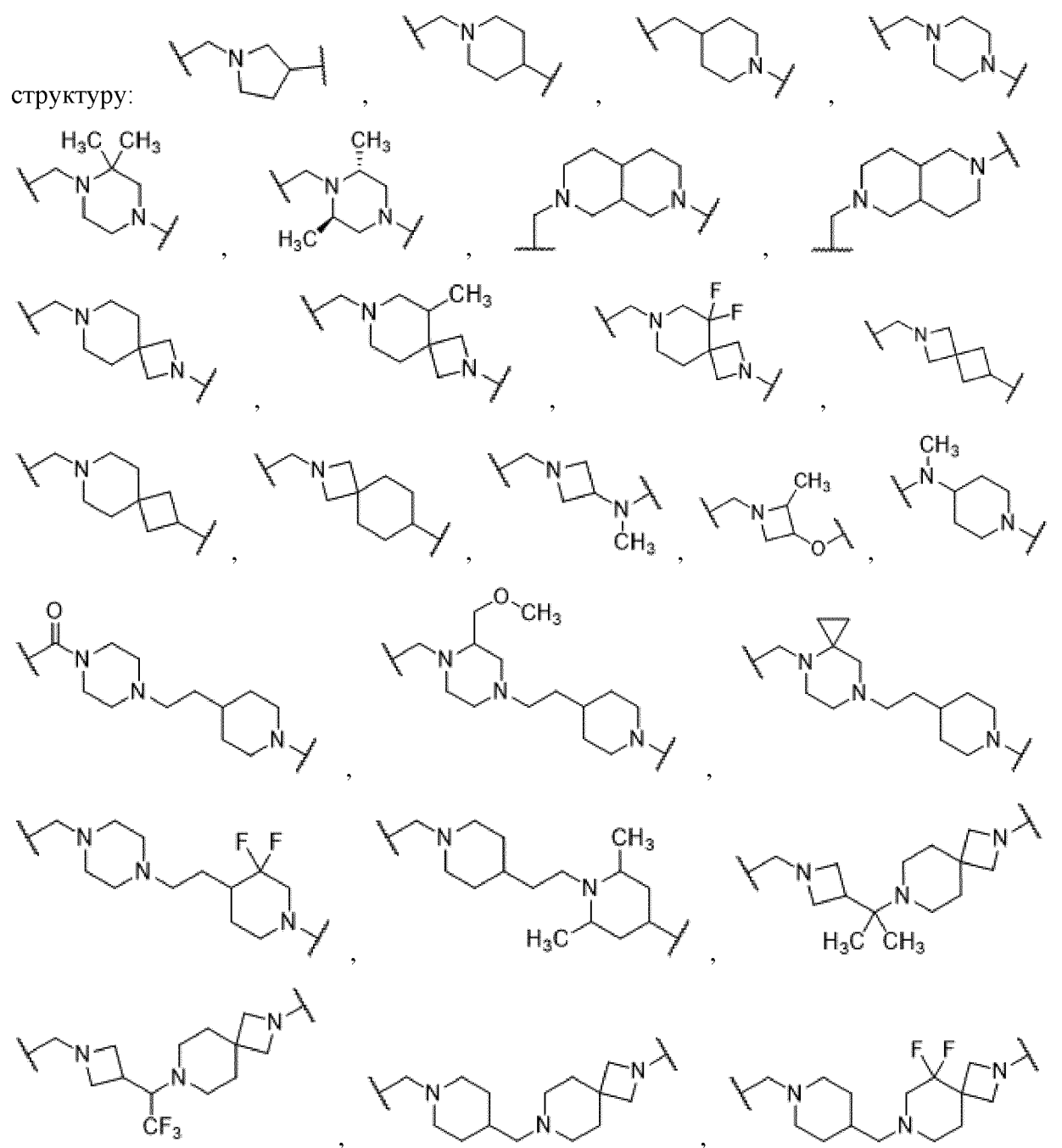


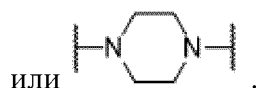




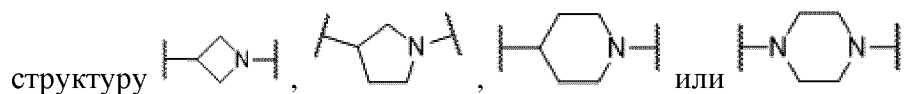


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет





В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения линкер имеет



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение имеет структуру любого из соединений D1-D31 в Таблице 2А или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения имеет структуру соединений D32-D184 в Таблице 2В или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение имеет структуру любого из соединений D185-D316 в Таблице 2С или их фармацевтически приемлемой соли.

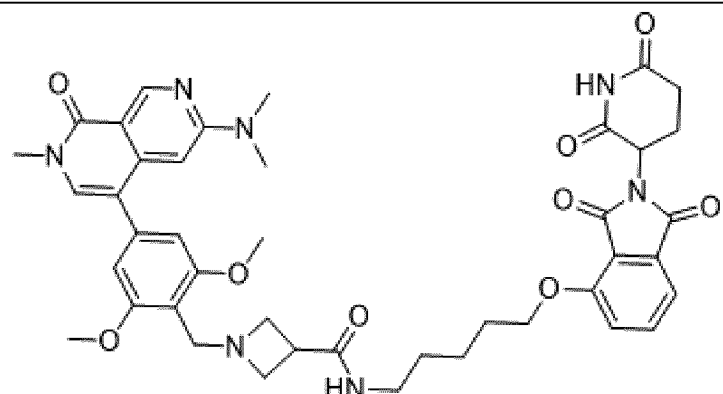
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение имеет структуру любого из соединений D1, D7, D15-D21, D23 и D27-D30 в Таблице 2А или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение имеет структуру любого из соединений D32-D42, D46, D48-D63, D65-D73, D75-D83, D85-D87, D89-D93, D95-D116, D118, D120-D164, D166-D168, D170, D171, D173, D174, D176-D178, D180, D182 и D184 в Таблице 2В или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение имеет структуру любого из соединений D185-D190, D192-D204, D248, D254-D258, D260, D262-D269, D271-D280, D284, D286-D291 и D293-D316 в Таблице 2С или их фармацевтически приемлемой соли.

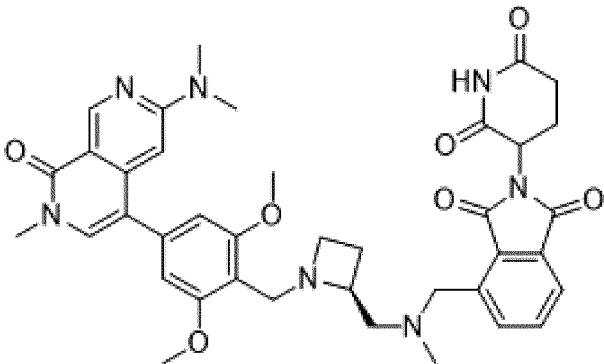
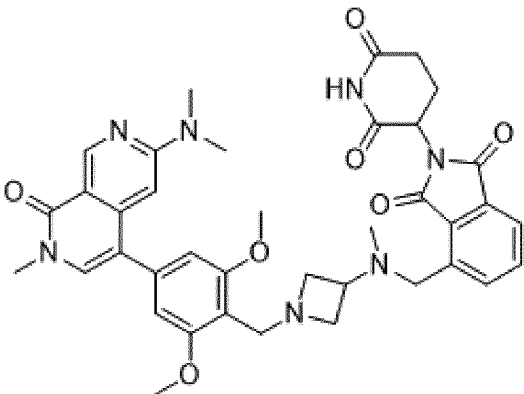
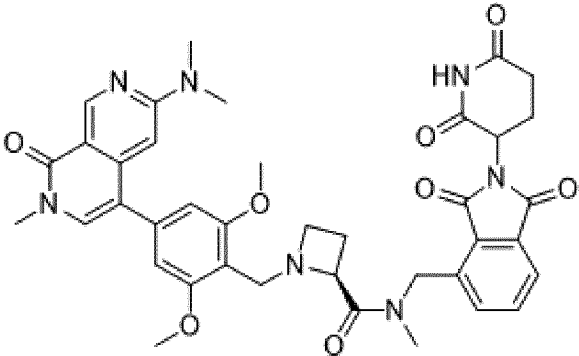
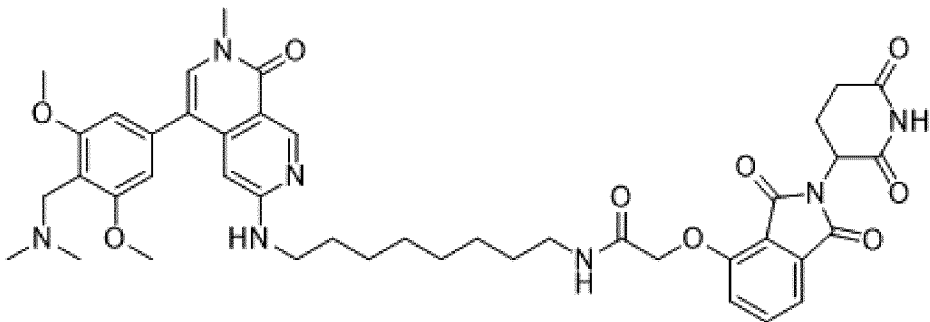
В одном аспекте в раскрытии представлены соединения D1-D31 в Таблице 2А или их фармацевтически приемлемой соли.

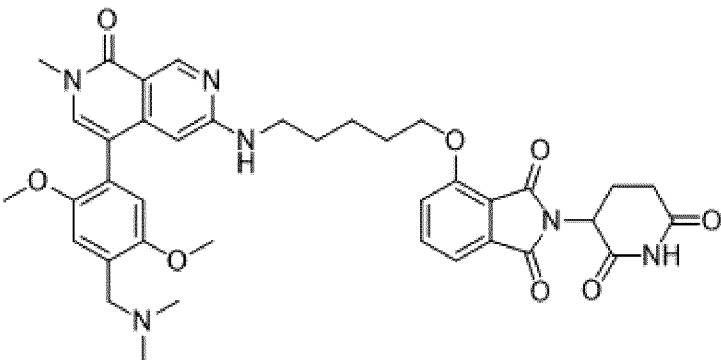
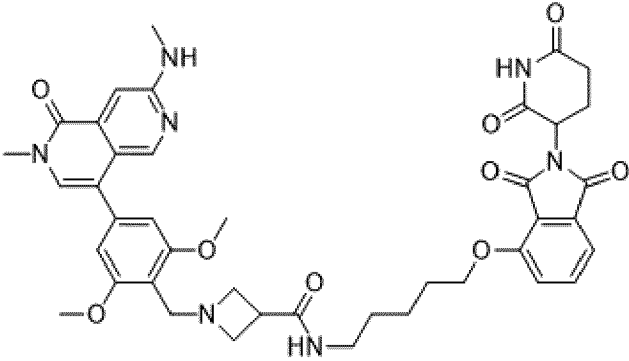
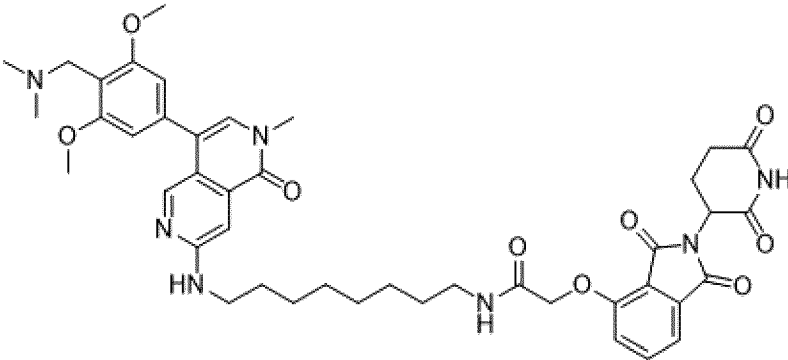
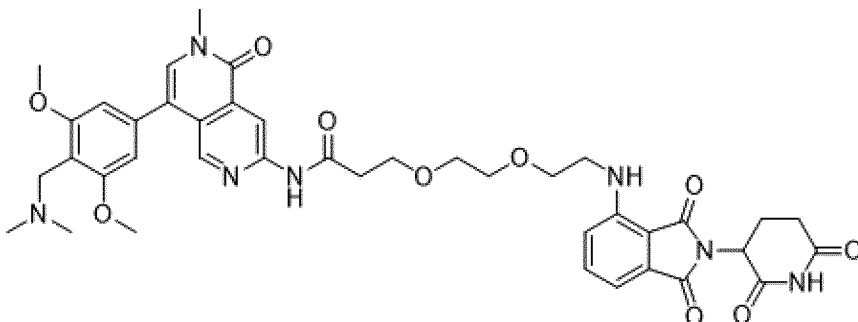
В одном аспекте в раскрытии представлены соединения D32-D184 в Таблице 2В или их фармацевтически приемлемой соли.

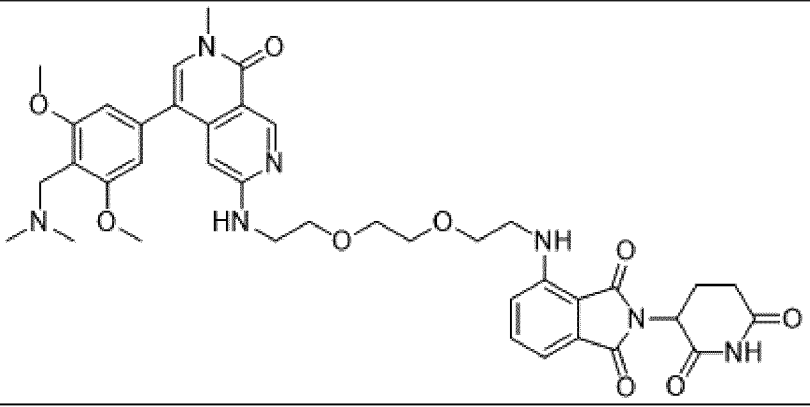
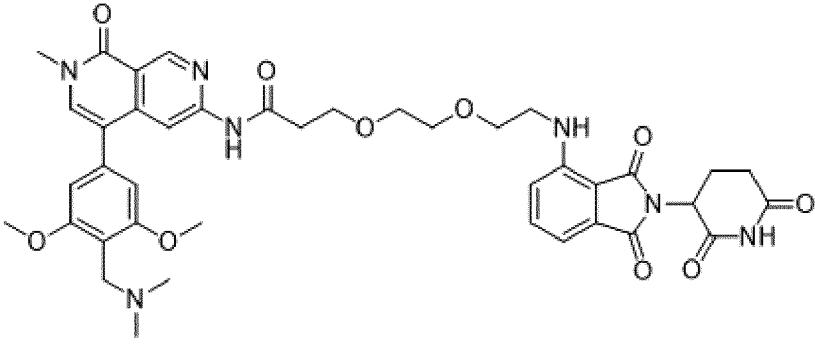
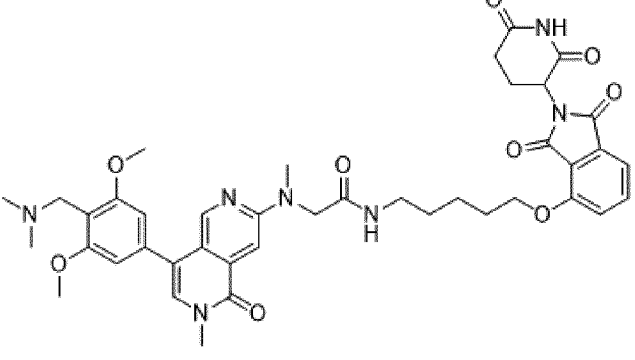
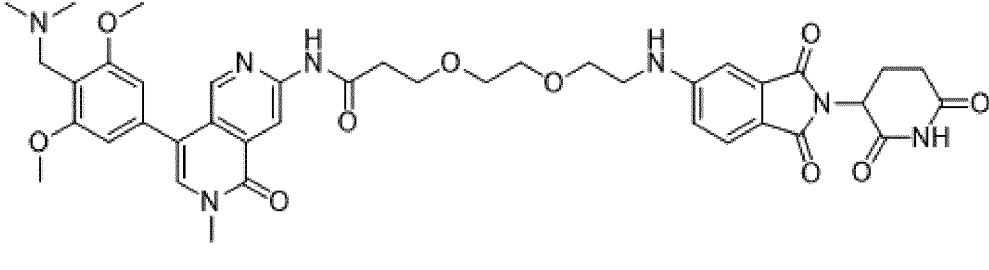
В одном аспекте в раскрытии представлены соединения D185-D316 в Таблице 2С или их фармацевтически приемлемой соли.

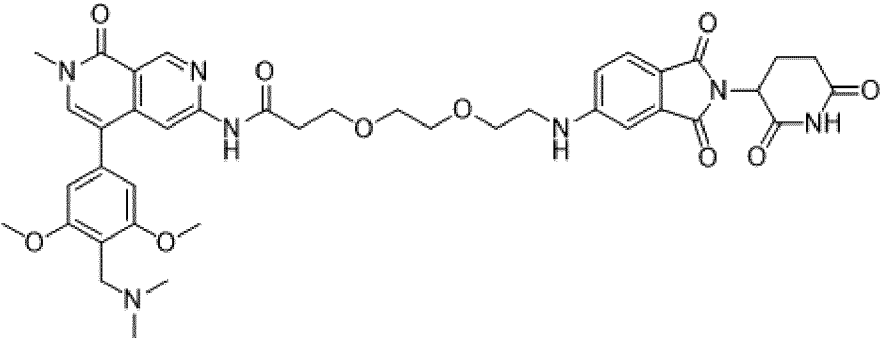
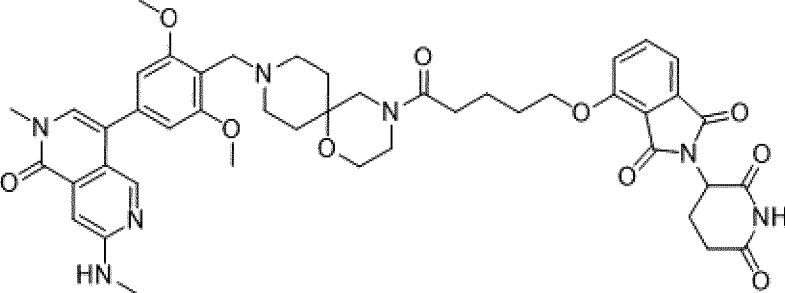
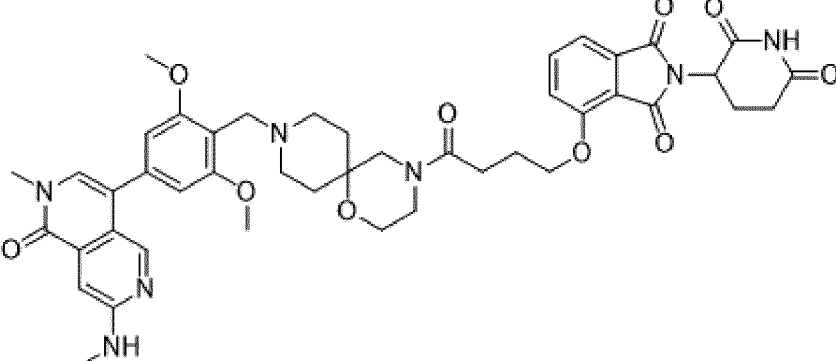
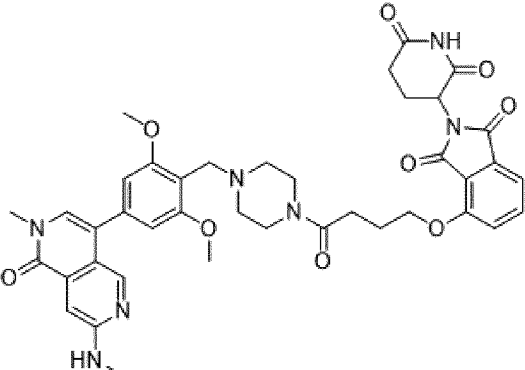
Таблица 2А. Соединения D1-D31 по данному описанию

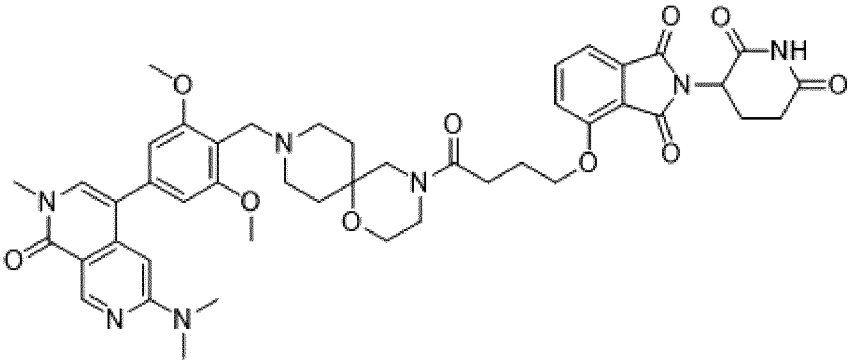
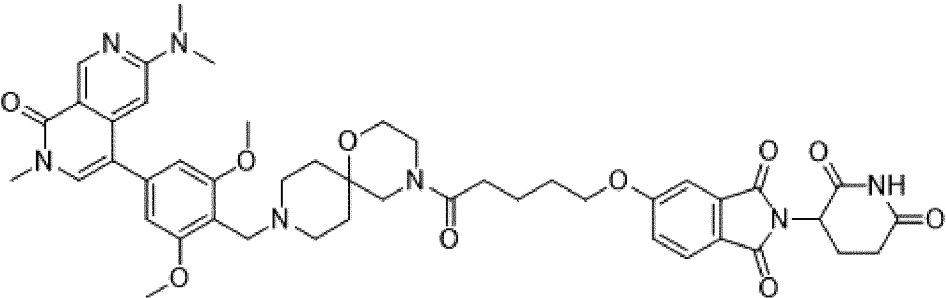
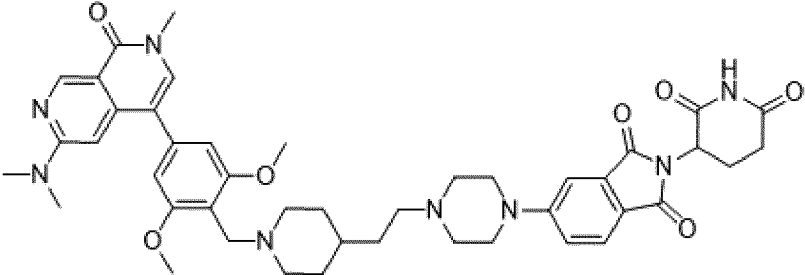
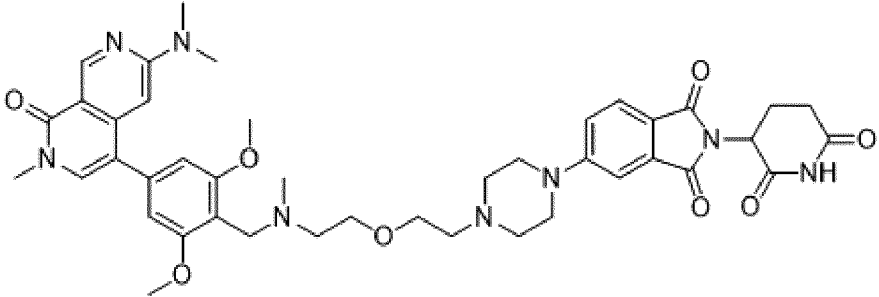
Соединение	Структура
D1	

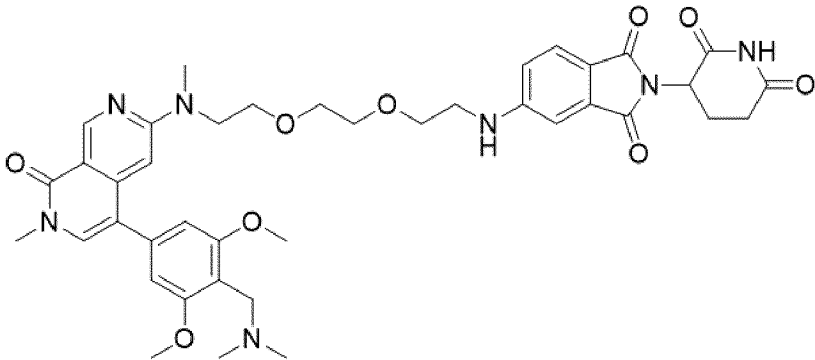
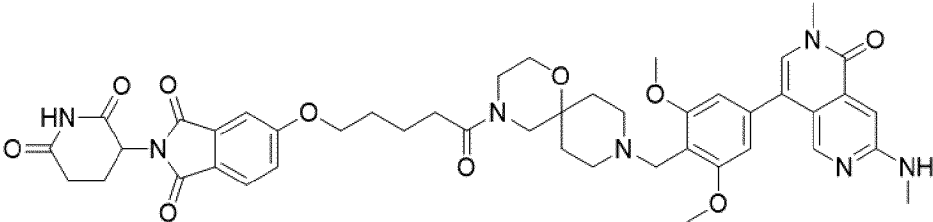
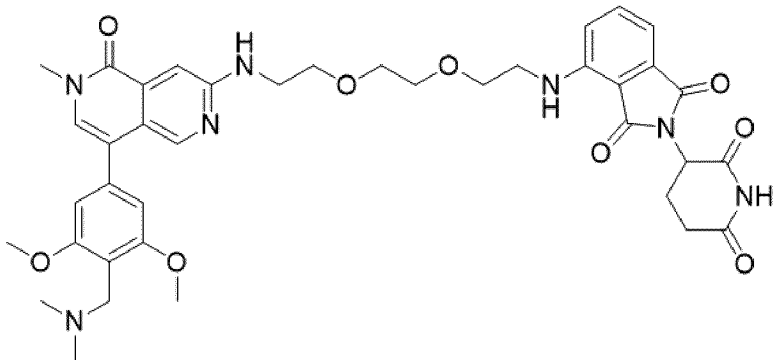
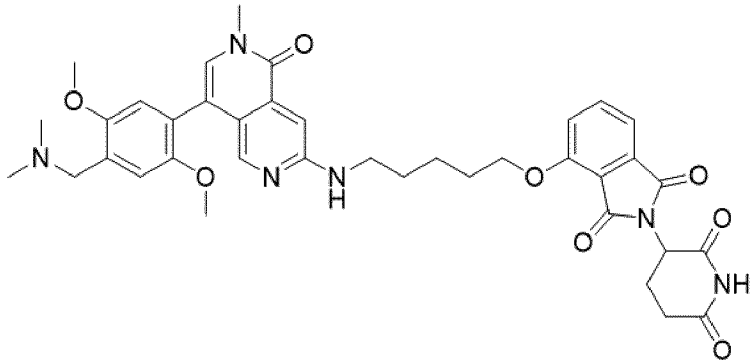
D2	 Chemical structure of compound D2: A 6-methoxy-2-(dimethylamino)pyridine (DMAP) derivative. The DMAP ring is substituted at the 4-position with a 3,4-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further substituted at the 3-position with a (2-(dimethylamino)ethyl)aziridine ring. The aziridine ring is connected to a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide derivative, which is also substituted with a 6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide group.
D3	 Chemical structure of compound D3: A 6-methoxy-2-(dimethylamino)pyridine (DMAP) derivative. The DMAP ring is substituted at the 4-position with a 3,4-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further substituted at the 3-position with a (2-(dimethylamino)ethyl)aziridine ring. The aziridine ring is connected to a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide derivative, which is also substituted with a 6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide group.
D4	 Chemical structure of compound D4: A 6-methoxy-2-(dimethylamino)pyridine (DMAP) derivative. The DMAP ring is substituted at the 4-position with a 3,4-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further substituted at the 3-position with a (2-(dimethylamino)ethyl)aziridine ring. The aziridine ring is connected to a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide derivative, which is also substituted with a 6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide group.
D5	 Chemical structure of compound D5: A 6-methoxy-2-(dimethylamino)pyridine (DMAP) derivative. The DMAP ring is substituted at the 4-position with a 3,4-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further substituted at the 3-position with a (2-(dimethylamino)ethyl)aziridine ring. The aziridine ring is connected to a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide derivative, which is also substituted with a 6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide group.

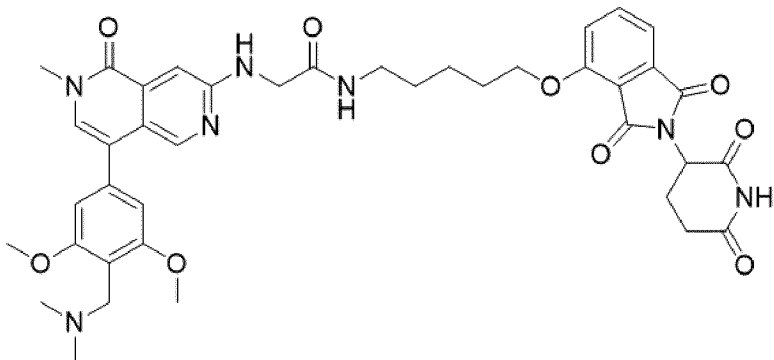
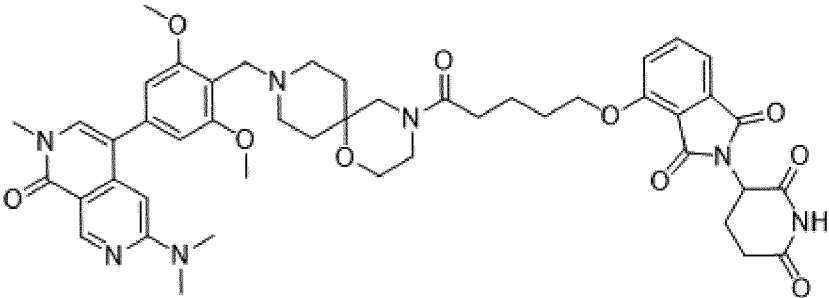
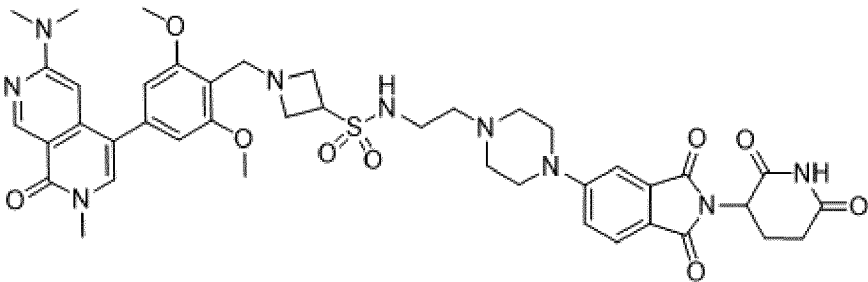
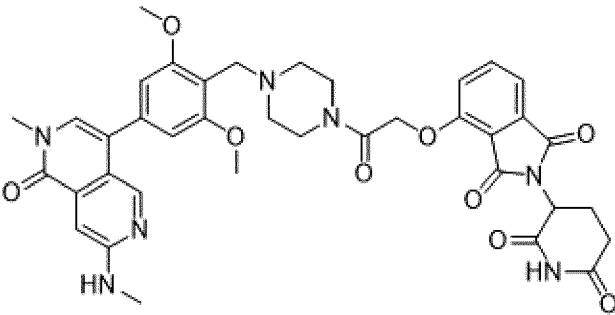
D6	 Chemical structure of compound D6: A quinoline ring system substituted with a dimethylaminomethyl group at position 6, a methoxy group at position 7, and a 4-methoxyphenyl group at position 8. The quinoline nitrogen is methylated. The quinoline ring is connected via an amide linkage to a 6-((6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-yl)oxy)phenyl group.
D7	 Chemical structure of compound D7: A quinoline ring system substituted with a dimethylaminomethyl group at position 6, a methoxy group at position 7, and a 4-methoxyphenyl group at position 8. The quinoline nitrogen is methylated. The quinoline ring is connected via an amide linkage to a 6-((6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-yl)oxy)phenyl group.
D8	 Chemical structure of compound D8: A quinoline ring system substituted with a dimethylaminomethyl group at position 6, a methoxy group at position 7, and a 4-methoxyphenyl group at position 8. The quinoline nitrogen is methylated. The quinoline ring is connected via an amide linkage to a 6-((6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-yl)oxy)phenyl group.
D9	 Chemical structure of compound D9: A quinoline ring system substituted with a dimethylaminomethyl group at position 6, a methoxy group at position 7, and a 4-methoxyphenyl group at position 8. The quinoline nitrogen is methylated. The quinoline ring is connected via an amide linkage to a 6-((6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-yl)oxy)phenyl group.

D10	 Chemical structure of D10: A pyridine ring substituted with a 4-methoxy-2-(dimethylamino)phenyl group at position 4, a methylcarbamoyl group at position 3, and a 2-((2-((2-((2-aminophthalimido)ethyl)oxy)ethyl)oxy)ethyl)amino group at position 2.
D11	 Chemical structure of D11: A pyridine ring substituted with a 4-methoxy-2-(dimethylamino)phenyl group at position 4, a methylcarbamoyl group at position 3, and a 2-((2-((2-((2-aminophthalimido)ethyl)oxy)ethyl)oxy)ethyl)amino group at position 2.
D12	 Chemical structure of D12: A pyridine ring substituted with a 4-methoxy-2-(dimethylamino)phenyl group at position 4, a methylcarbamoyl group at position 3, and a 2-((2-((2-((2-aminophthalimido)ethyl)oxy)ethyl)oxy)ethyl)amino group at position 2.
D13	 Chemical structure of D13: A pyridine ring substituted with a 4-methoxy-2-(dimethylamino)phenyl group at position 4, a methylcarbamoyl group at position 3, and a 2-((2-((2-((2-aminophthalimido)ethyl)oxy)ethyl)oxy)ethyl)amino group at position 2.

D14	 Chemical structure of D14: A complex molecule featuring a 6-methoxy-4-(dimethylaminomethyl)phenyl group attached to a 2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring. This is linked via an amide bond to a 3-(2-(2-(2-((1,3-dioxolane-5-ylmethyl)amino)phenyl)-2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl)ethoxy)propanoate chain, which is further connected to a 1-(2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl)-2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl group.
D15	 Chemical structure of D15: A complex molecule featuring a 6-methoxy-4-(dimethylaminomethyl)phenyl group attached to a 2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring. This is linked via an amide bond to a 3-(2-(2-(2-((1,3-dioxolane-5-ylmethyl)amino)phenyl)-2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl)ethoxy)propanoate chain, which is further connected to a 1-(2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl)-2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl group.
D16	 Chemical structure of D16: A complex molecule featuring a 6-methoxy-4-(dimethylaminomethyl)phenyl group attached to a 2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring. This is linked via an amide bond to a 3-(2-(2-(2-((1,3-dioxolane-5-ylmethyl)amino)phenyl)-2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl)ethoxy)propanoate chain, which is further connected to a 1-(2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl)-2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl group.
D17	 Chemical structure of D17: A complex molecule featuring a 6-methoxy-4-(dimethylaminomethyl)phenyl group attached to a 2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring. This is linked via an amide bond to a 3-(2-(2-(2-((1,3-dioxolane-5-ylmethyl)amino)phenyl)-2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl)ethoxy)propanoate chain, which is further connected to a 1-(2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl)-2-oxo-1,3-dioxolane-5-yl group.

D18	 Chemical structure of D18: A complex molecule featuring a 4-methoxy-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamide moiety linked via a methylene group to a 1,4-dioxane ring. This dioxane ring is further connected to a 1,4-dioxane ring, which is linked via a carbonyl group to a 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzod[e][1,2,4]triazin-3-yl)butyl chain, which is finally linked via an ether group to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzod[e][1,2,4]triazin-3-yl moiety.
D19	 Chemical structure of D19: A complex molecule featuring a 4-methoxy-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamide moiety linked via a methylene group to a 1,4-dioxane ring. This dioxane ring is further connected to a 1,4-dioxane ring, which is linked via a carbonyl group to a 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzod[e][1,2,4]triazin-3-yl)butyl chain, which is finally linked via an ether group to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzod[e][1,2,4]triazin-3-yl moiety.
D20	 Chemical structure of D20: A complex molecule featuring a 4-methoxy-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamide moiety linked via a methylene group to a 1,4-dioxane ring. This dioxane ring is further connected to a 1,4-dioxane ring, which is linked via a carbonyl group to a 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzod[e][1,2,4]triazin-3-yl)butyl chain, which is finally linked via an ether group to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzod[e][1,2,4]triazin-3-yl moiety.
D21	 Chemical structure of D21: A complex molecule featuring a 4-methoxy-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamide moiety linked via a methylene group to a 1,4-dioxane ring. This dioxane ring is further connected to a 1,4-dioxane ring, which is linked via a carbonyl group to a 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzod[e][1,2,4]triazin-3-yl)butyl chain, which is finally linked via an ether group to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzod[e][1,2,4]triazin-3-yl moiety.

D22	
D23	
D24	
D25	

D26	 Chemical structure of D26: A complex molecule featuring a 6-methoxy-4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) derivative linked via an amide bond to a long alkyl chain, which is further connected to a phthalimide moiety and a cyclic urea derivative.
D27	 Chemical structure of D27: A complex molecule featuring a 6-methoxy-4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) derivative linked via an amide bond to a long alkyl chain, which is further connected to a phthalimide moiety and a cyclic urea derivative.
D28	 Chemical structure of D28: A complex molecule featuring a 6-methoxy-4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) derivative linked via an amide bond to a long alkyl chain, which is further connected to a phthalimide moiety and a cyclic urea derivative.
D29	 Chemical structure of D29: A complex molecule featuring a 6-methoxy-4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) derivative linked via an amide bond to a long alkyl chain, which is further connected to a phthalimide moiety and a cyclic urea derivative.

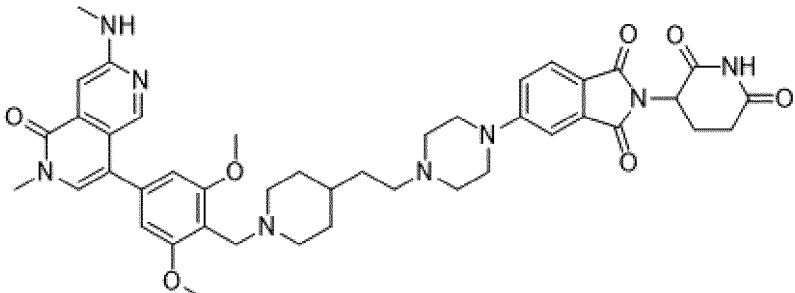
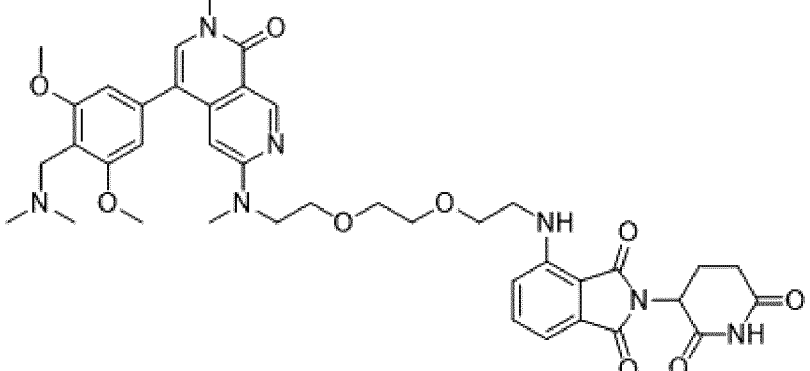
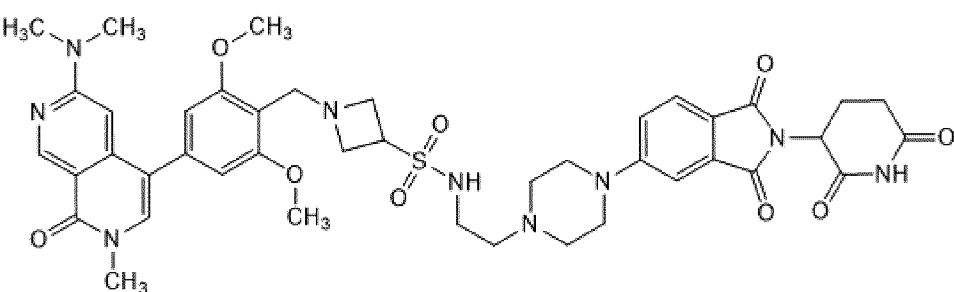
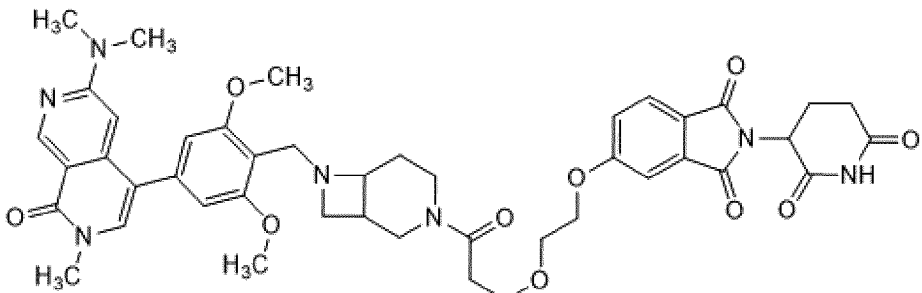
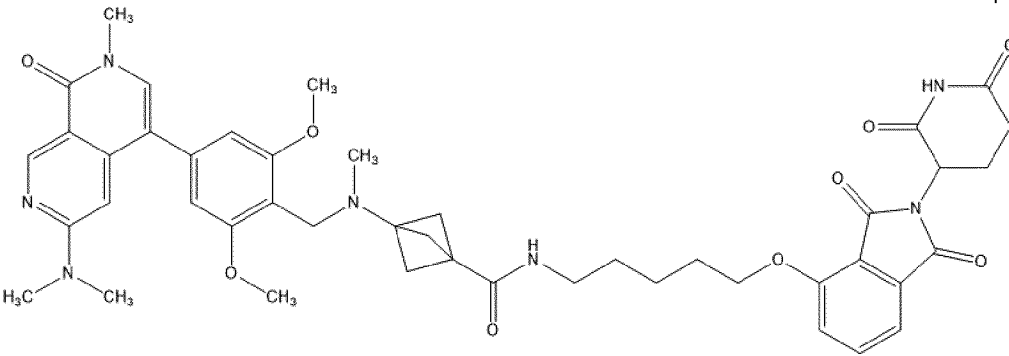
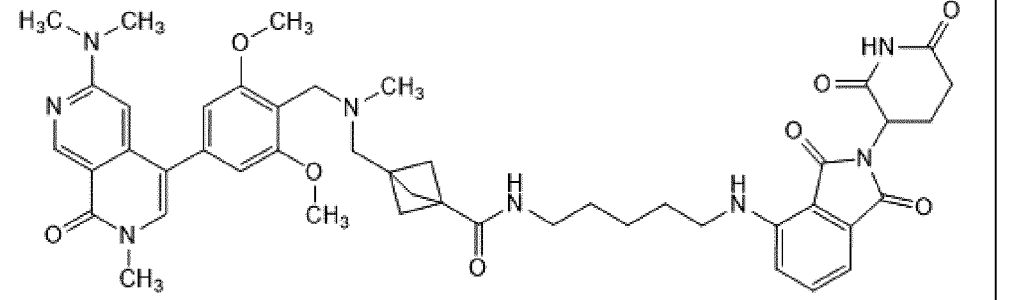
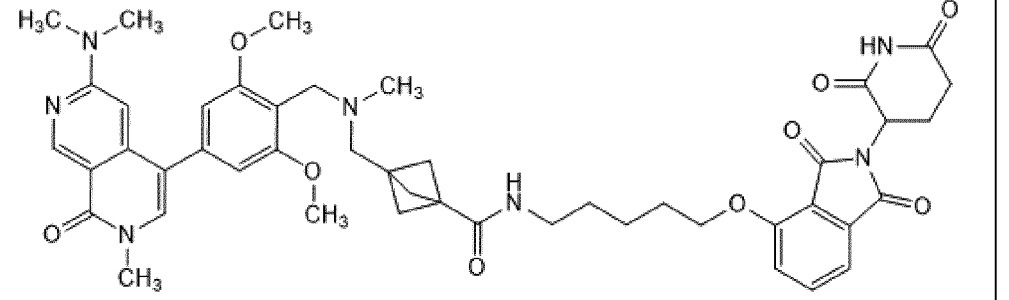
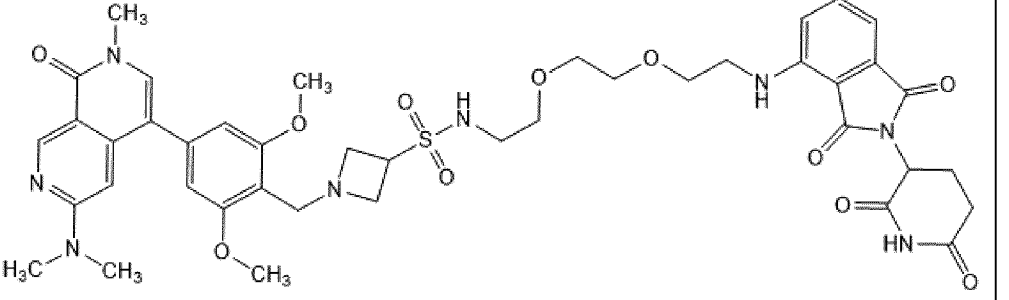
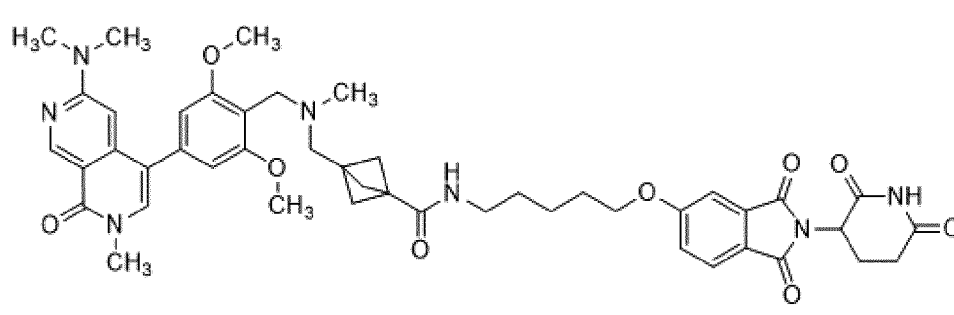
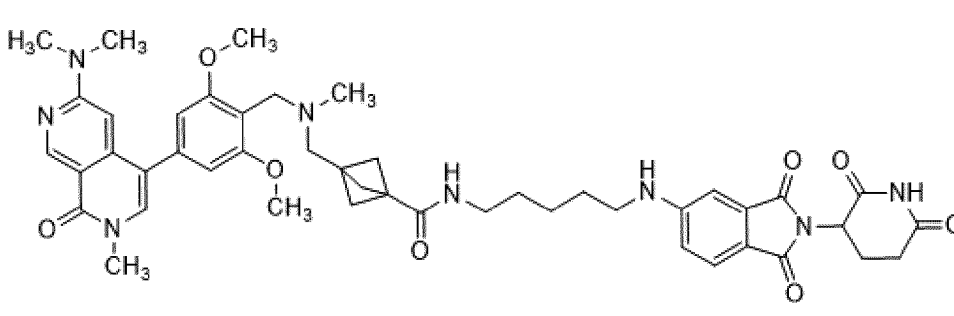
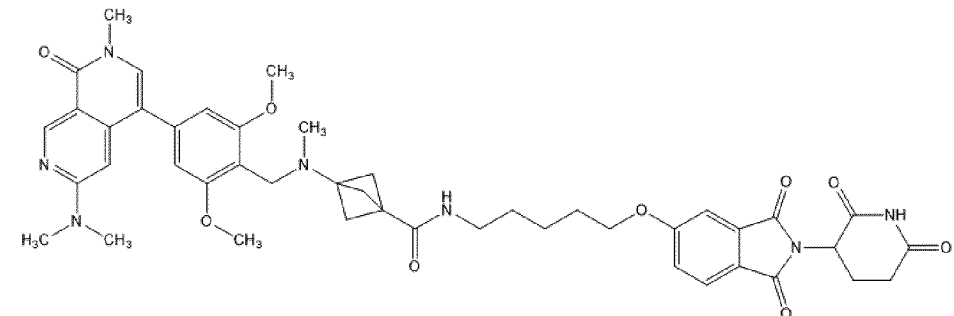
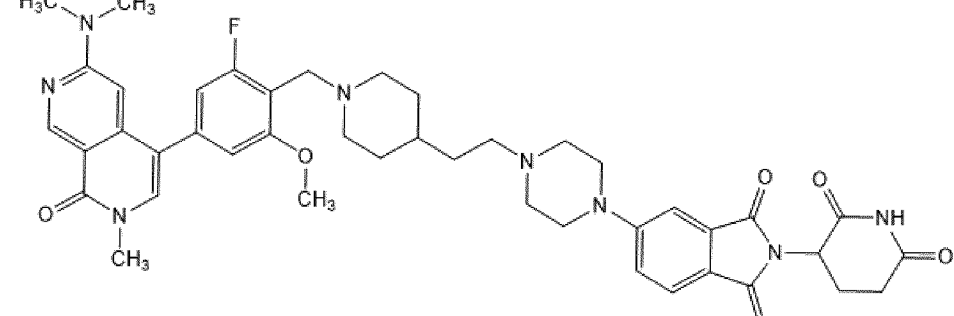
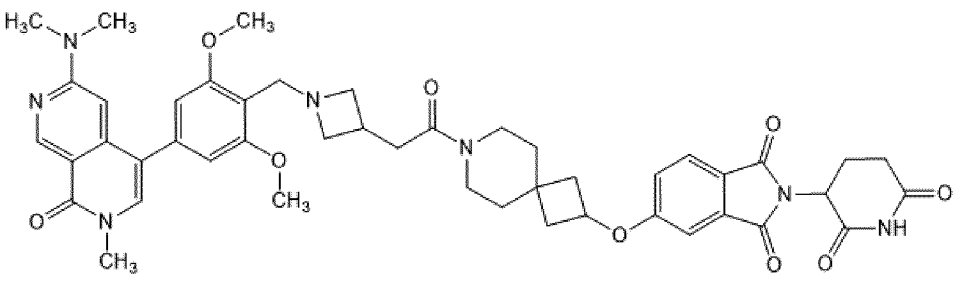
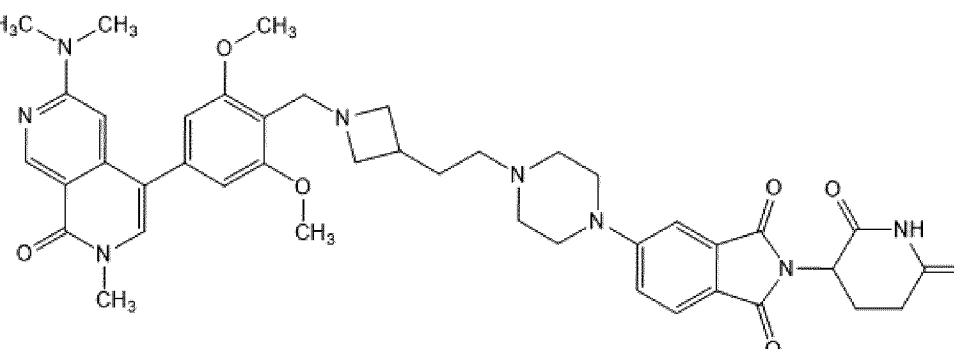
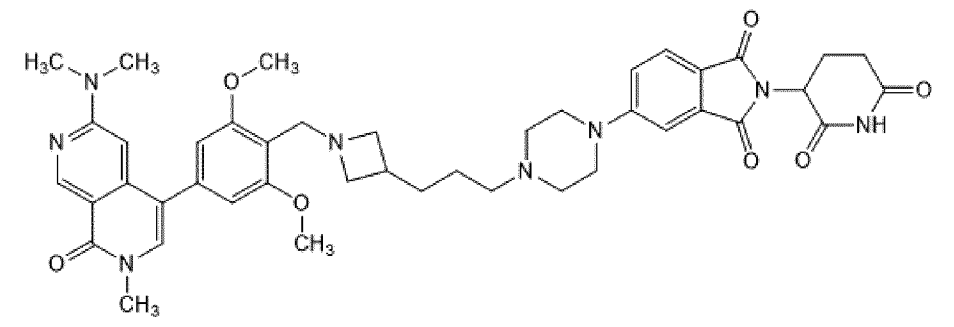
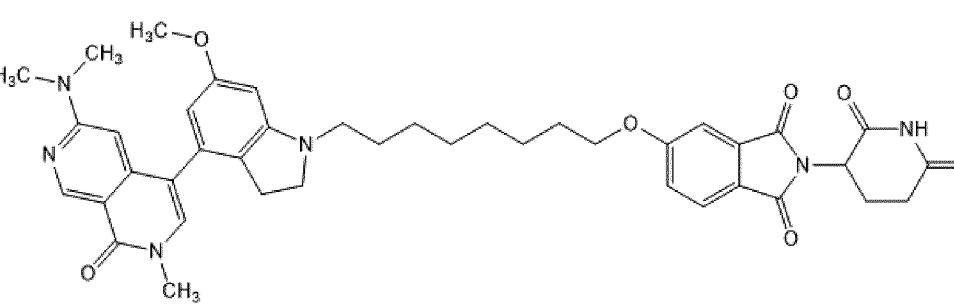
D30	
D31	

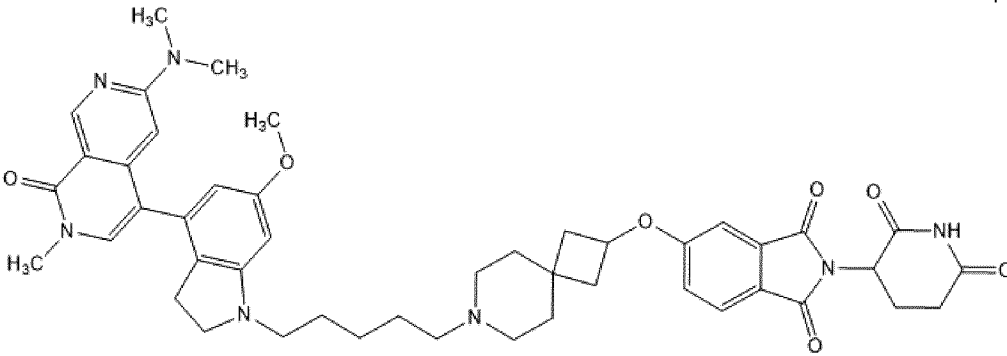
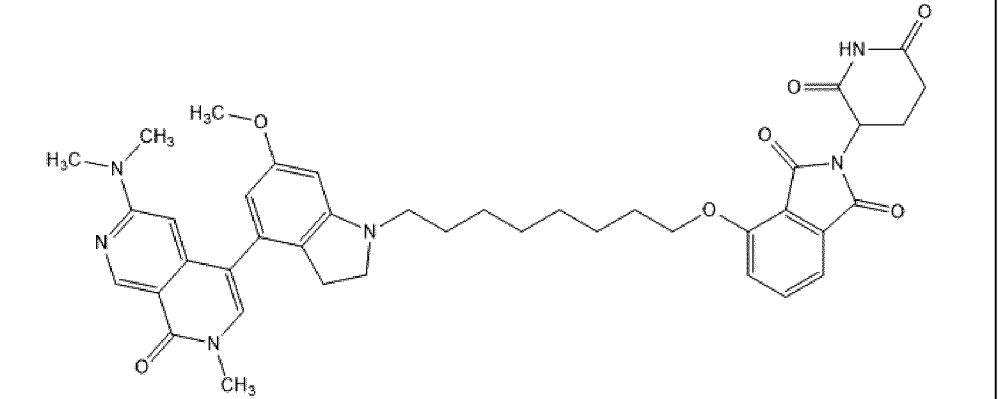
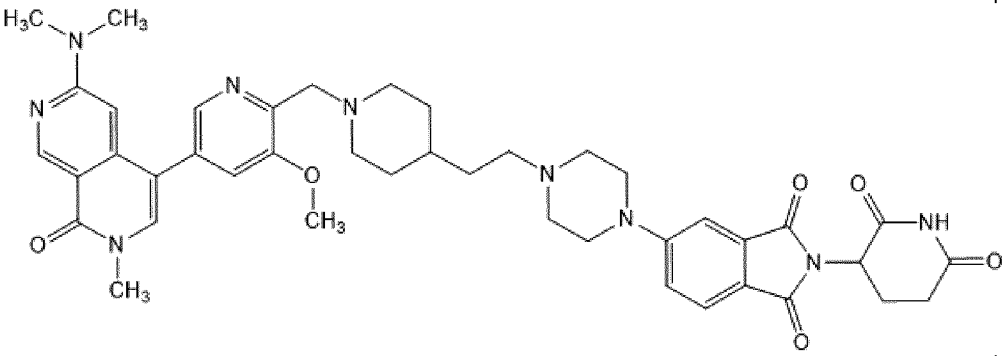
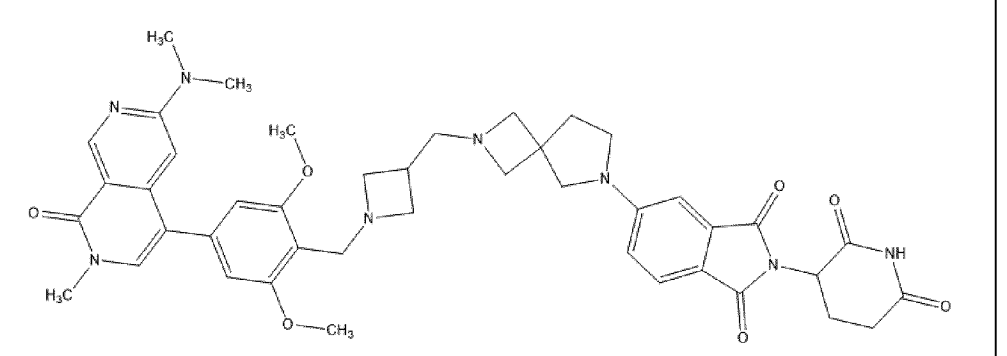
Таблица 2В. Соединения D32-D184 по данному описанию

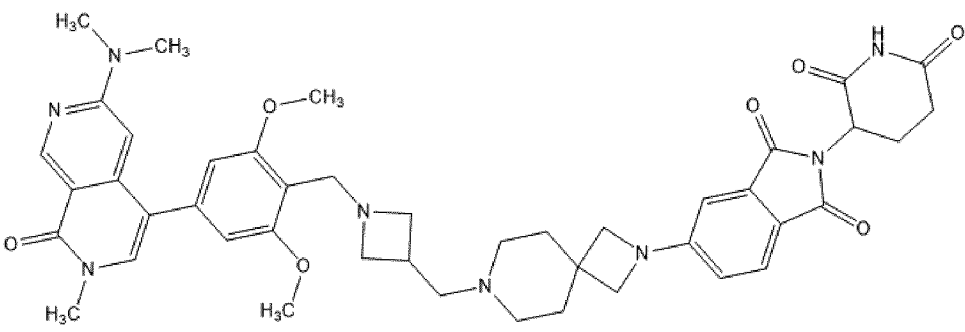
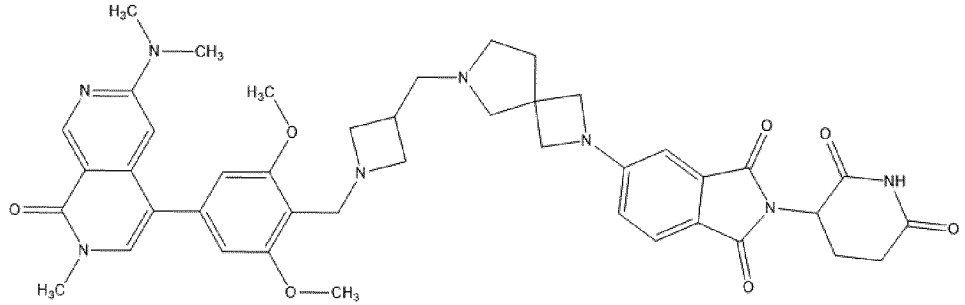
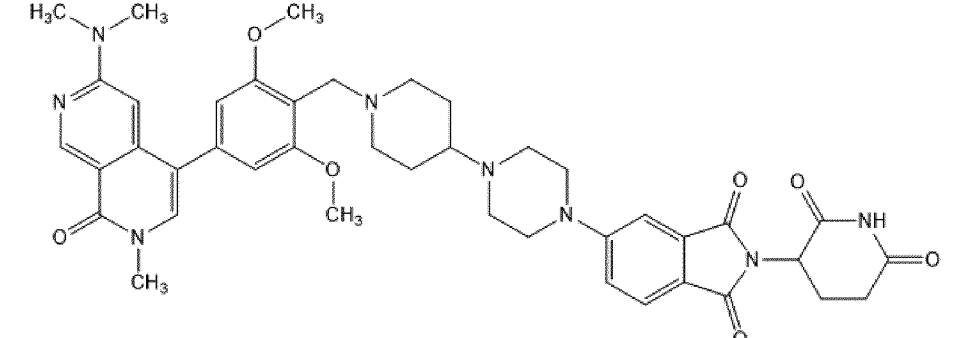
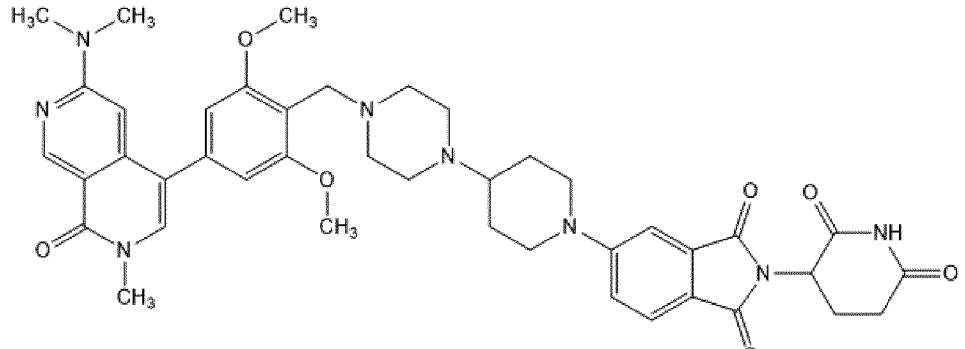
Соединение №	Структура
D32	
D33	

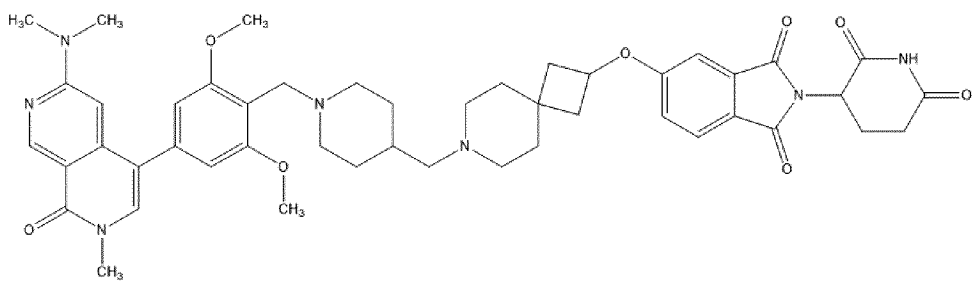
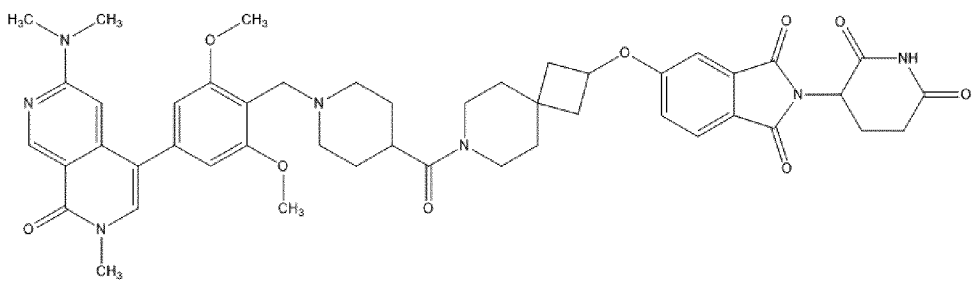
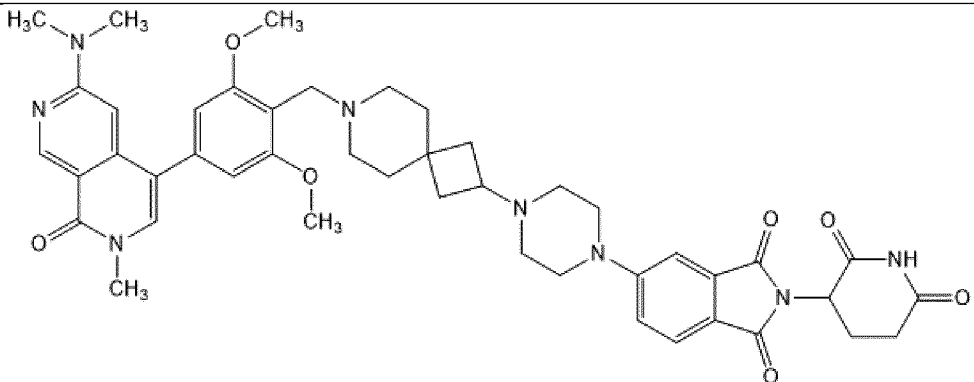
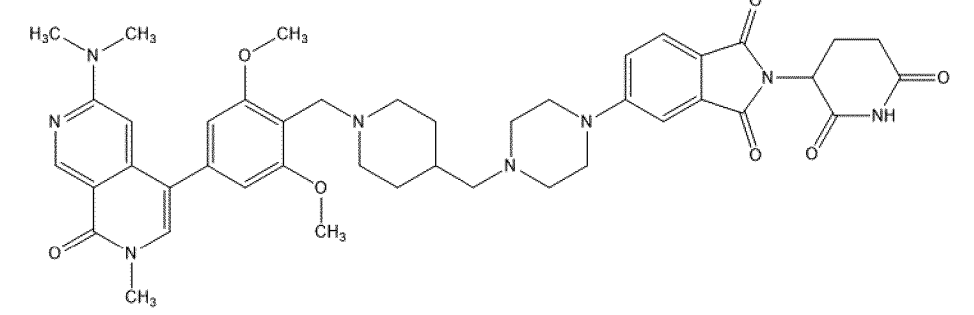
D34	 Chemical structure of D34: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinol ring connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is linked to a 1,4-bis(methoxy)phenyl ring, which is connected to a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring. The molecule also contains a 1,4-bis(methoxy)phenyl ring and a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring.
D35	 Chemical structure of D35: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinol ring connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is linked to a 1,4-bis(methoxy)phenyl ring, which is connected to a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring. The molecule also contains a 1,4-bis(methoxy)phenyl ring and a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring.
D36	 Chemical structure of D36: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinol ring connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is linked to a 1,4-bis(methoxy)phenyl ring, which is connected to a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring. The molecule also contains a 1,4-bis(methoxy)phenyl ring and a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring.
D37	 Chemical structure of D37: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinol ring connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is linked to a 1,4-bis(methoxy)phenyl ring, which is connected to a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring. The molecule also contains a 1,4-bis(methoxy)phenyl ring and a 1-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)pyrrolidine ring.

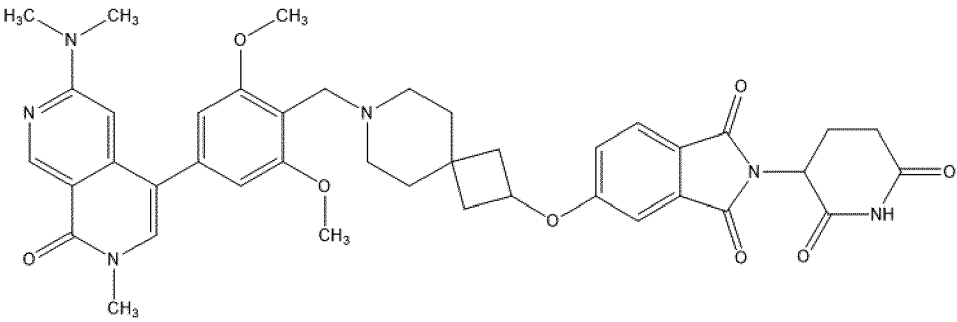
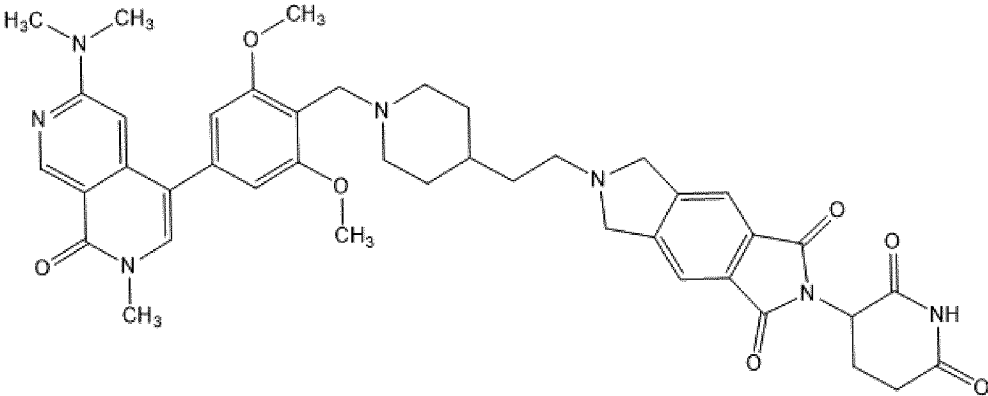
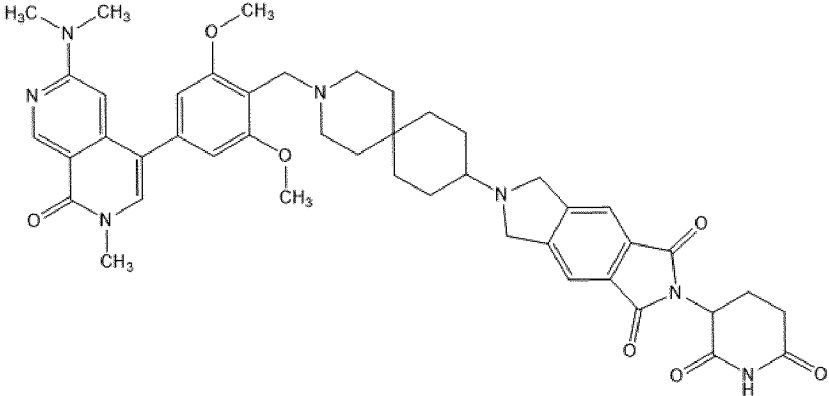
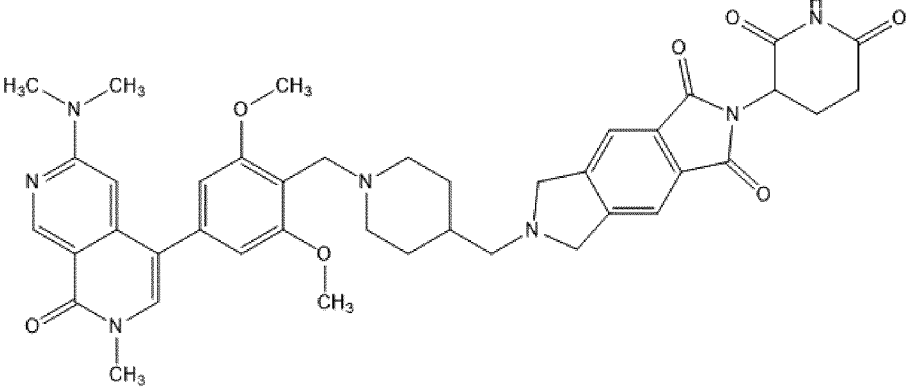
D38	 Chemical structure of D38: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-methyl-4,6-dimethoxyphenyl group connected via a methylene bridge to a bicyclo[1.1.0]butane ring. This ring is further connected to a hexamethylene chain, which is linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodiazepine-2,1-dione system. The benzodiazepine system is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methyl-6-methyl-2-methyl-4,6-dimethoxyphenyl group.
D39	 Chemical structure of D39: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-methyl-4,6-dimethoxyphenyl group connected via a methylene bridge to a bicyclo[1.1.0]butane ring. This ring is further connected to a hexamethylene chain, which is linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodiazepine-2,1-dione system. The benzodiazepine system is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methyl-6-methyl-2-methyl-4,6-dimethoxyphenyl group.
D40	 Chemical structure of D40: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-methyl-4,6-dimethoxyphenyl group connected via a methylene bridge to a bicyclo[1.1.0]butane ring. This ring is further connected to a hexamethylene chain, which is linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodiazepine-2,1-dione system. The benzodiazepine system is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methyl-6-methyl-2-methyl-4,6-dimethoxyphenyl group.
D41	 Chemical structure of D41: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-methyl-4,6-dimethoxyphenyl group connected via a methylene bridge to a bicyclo[1.1.0]butane ring. This ring is further connected to a hexamethylene chain, which is linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodiazepine-2,1-dione system. The benzodiazepine system is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methyl-6-methyl-2-methyl-4,6-dimethoxyphenyl group.

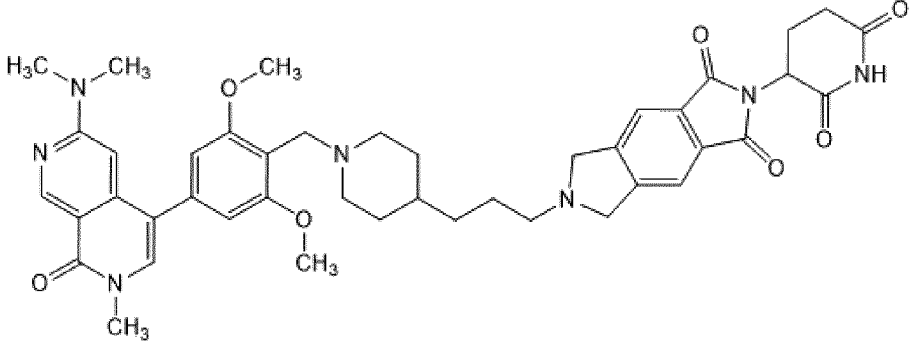
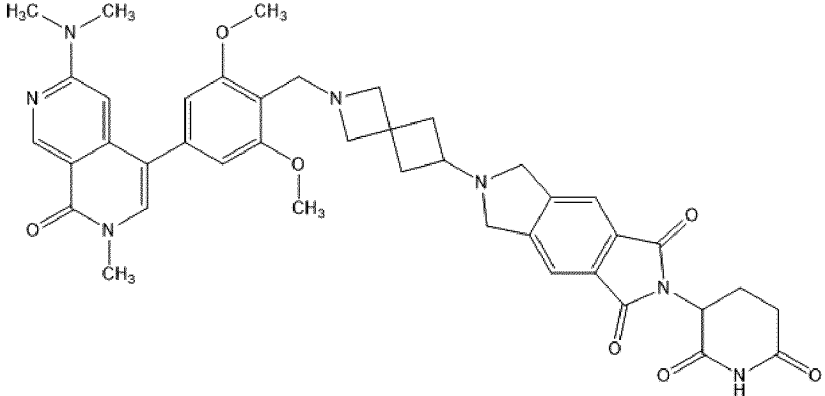
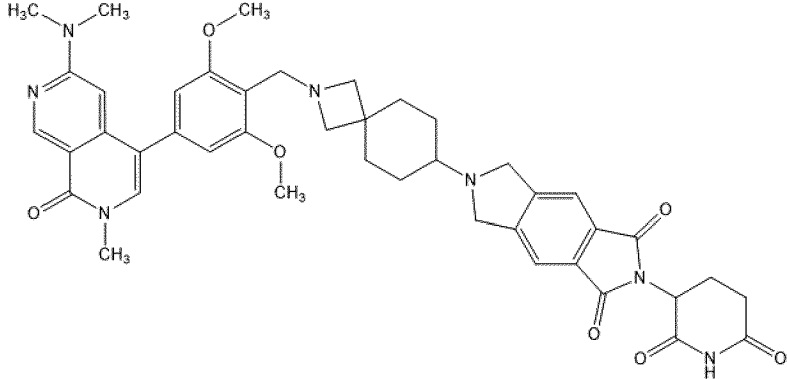
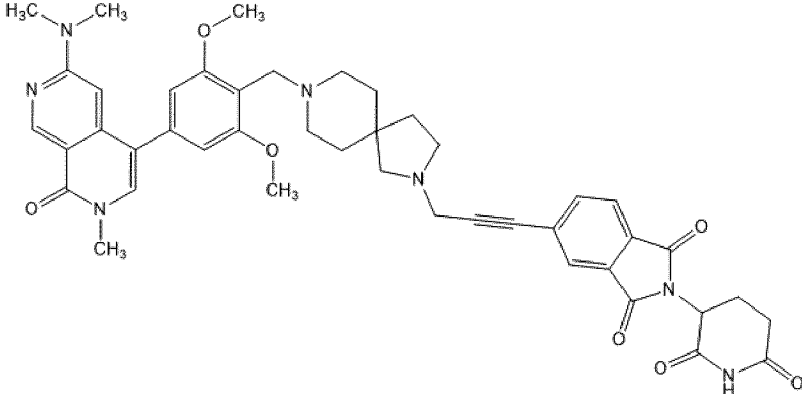
D42	 Chemical structure of compound D42: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring substituted at the 5-position with a 3,4-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further substituted at the 1-position with a 1-(2-oxo-2-(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxane-4-yl)ethyl group. The pyrimidinone ring is also substituted at the 2-position with a methyl group.
D43	 Chemical structure of compound D43: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring substituted at the 5-position with a 3,4-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further substituted at the 1-position with a 1-(2-oxo-2-(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxane-4-yl)ethyl group. The pyrimidinone ring is also substituted at the 2-position with a methyl group.
D44	 Chemical structure of compound D44: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring substituted at the 5-position with a 3,4-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further substituted at the 1-position with a 1-(2-oxo-2-(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxane-4-yl)ethyl group. The pyrimidinone ring is also substituted at the 2-position with a methyl group.
D45	 Chemical structure of compound D45: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring substituted at the 5-position with a 3,4-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further substituted at the 1-position with a 1-(2-oxo-2-(4-methoxyphenyl)-1,4-dioxane-4-yl)ethyl group. The pyrimidinone ring is also substituted at the 2-position with a methyl group.

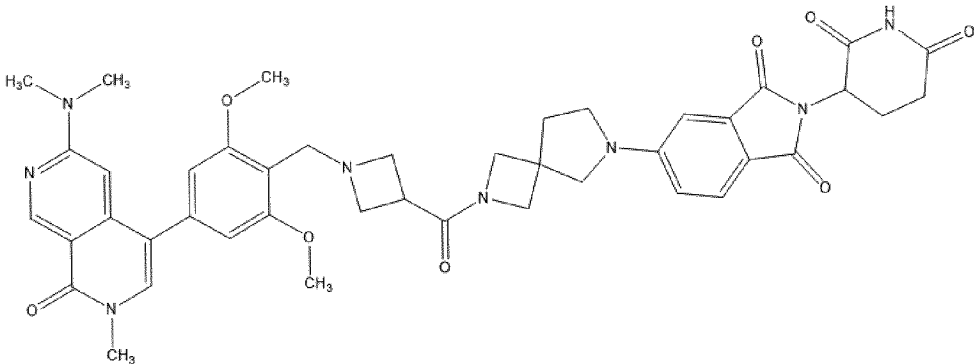
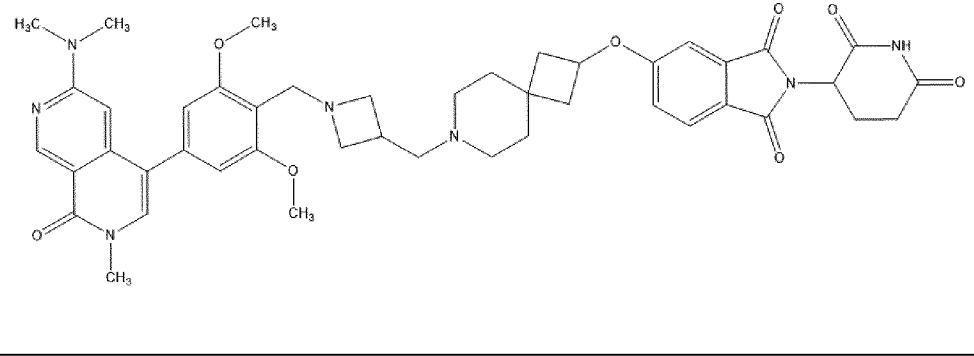
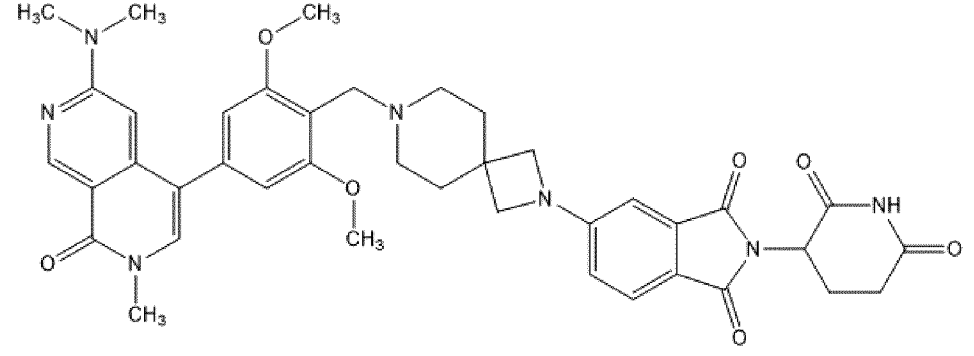
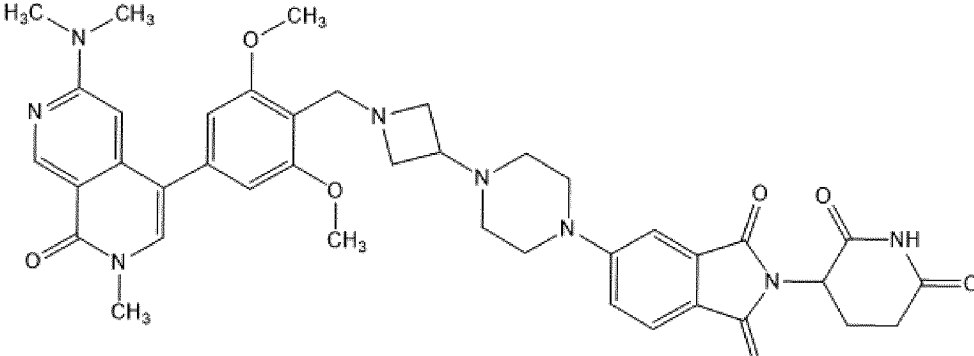
D46	 Chemical structure of D46: A complex molecule featuring a 4-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamide moiety linked via a methylene bridge to a 1-methoxy-4-(6-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexyl)piperidine moiety, which is further connected via an ether bridge to a 1-methyl-4-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexylpiperidine moiety, and finally to a 1-methyl-4-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexylpiperidine moiety.
D47	 Chemical structure of D47: A complex molecule featuring a 4-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamide moiety linked via a methylene bridge to a 1-methoxy-4-(6-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexyl)piperidine moiety, which is further connected via an ether bridge to a 1-methyl-4-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexylpiperidine moiety, and finally to a 1-methyl-4-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexylpiperidine moiety.
D48	 Chemical structure of D48: A complex molecule featuring a 4-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamide moiety linked via a methylene bridge to a 1-methoxy-4-(6-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexyl)piperidine moiety, which is further connected via an ether bridge to a 1-methyl-4-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexylpiperidine moiety, and finally to a 1-methyl-4-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexylpiperidine moiety.
D49	 Chemical structure of D49: A complex molecule featuring a 4-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamide moiety linked via a methylene bridge to a 1-methoxy-4-(6-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexyl)piperidine moiety, which is further connected via an ether bridge to a 1-methyl-4-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexylpiperidine moiety, and finally to a 1-methyl-4-(6-methyl-2-(dimethylamino)quinoline-3-carboxamido)hexylpiperidine moiety.

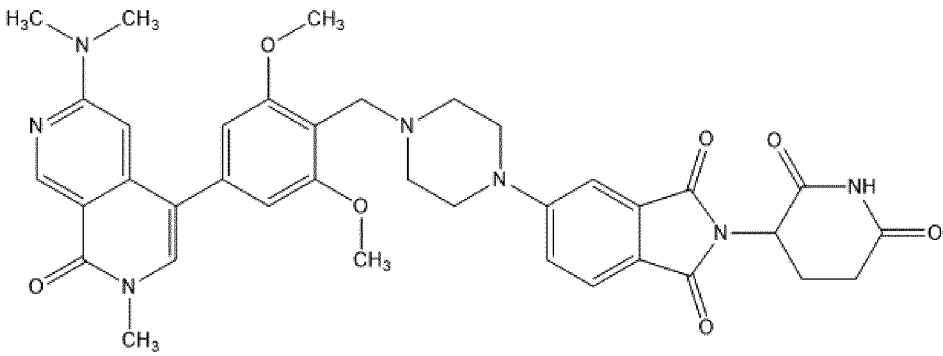
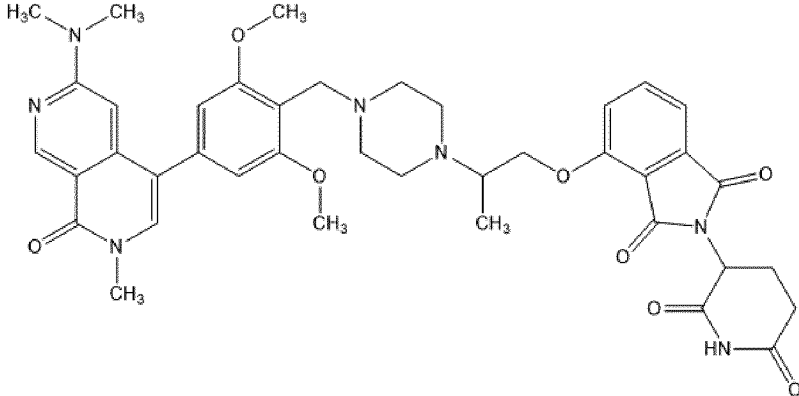
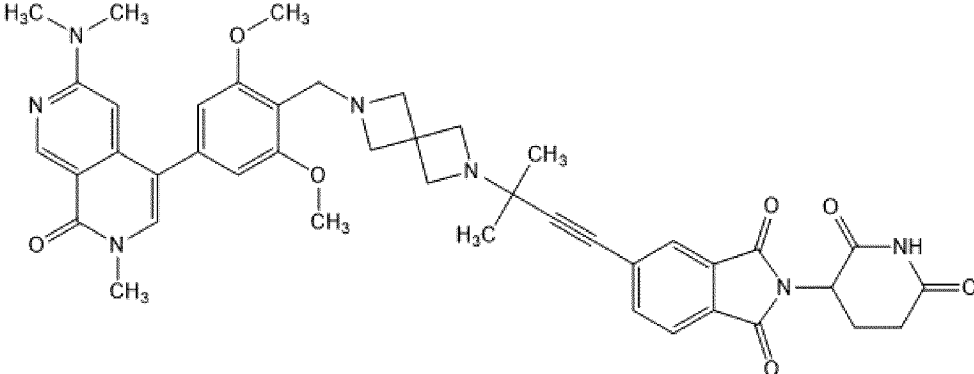
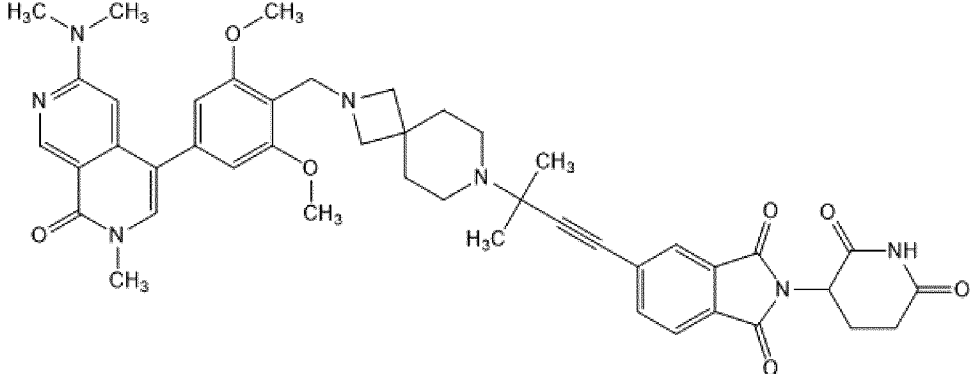
D50	 Chemical structure of D50: A complex molecule featuring a 4-methyl-2-(dimethylamino)pyridine (DMAP) moiety linked via a biphenyl system to a central benzene ring. This central ring is substituted with two methoxy groups and a side chain containing a pyrrolidine ring, a piperidine ring, and a morpholine ring. The morpholine ring is further linked to a phthalimide moiety, which is connected to a 6-membered lactam ring.
D51	 Chemical structure of D51: A complex molecule featuring a 4-methyl-2-(dimethylamino)pyridine (DMAP) moiety linked via a biphenyl system to a central benzene ring. This central ring is substituted with two methoxy groups and a side chain containing a pyrrolidine ring, a piperidine ring, and a morpholine ring. The morpholine ring is further linked to a phthalimide moiety, which is connected to a 6-membered lactam ring.
D52	 Chemical structure of D52: A complex molecule featuring a 4-methyl-2-(dimethylamino)pyridine (DMAP) moiety linked via a biphenyl system to a central benzene ring. This central ring is substituted with two methoxy groups and a side chain containing a piperidine ring, a piperazine ring, and a morpholine ring. The morpholine ring is further linked to a phthalimide moiety, which is connected to a 6-membered lactam ring.
D53	 Chemical structure of D53: A complex molecule featuring a 4-methyl-2-(dimethylamino)pyridine (DMAP) moiety linked via a biphenyl system to a central benzene ring. This central ring is substituted with two methoxy groups and a side chain containing a piperazine ring, a piperidine ring, and a morpholine ring. The morpholine ring is further linked to a phthalimide moiety, which is connected to a 6-membered lactam ring.

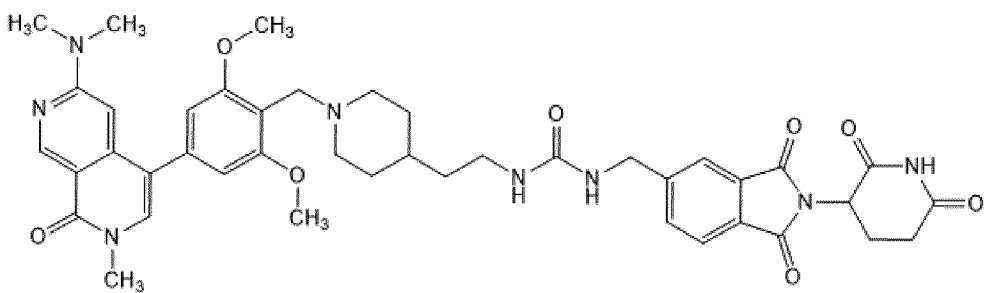
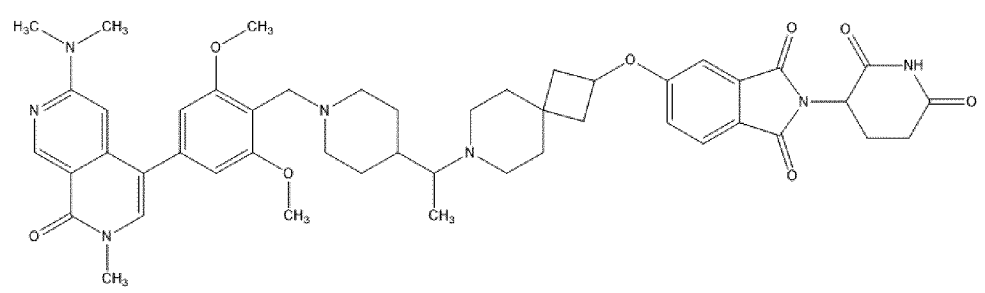
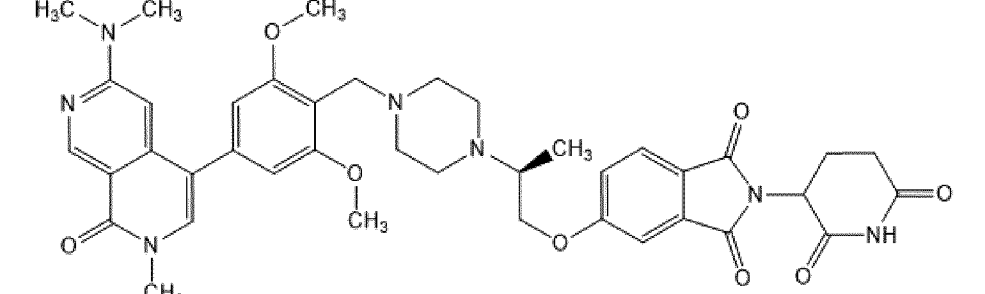
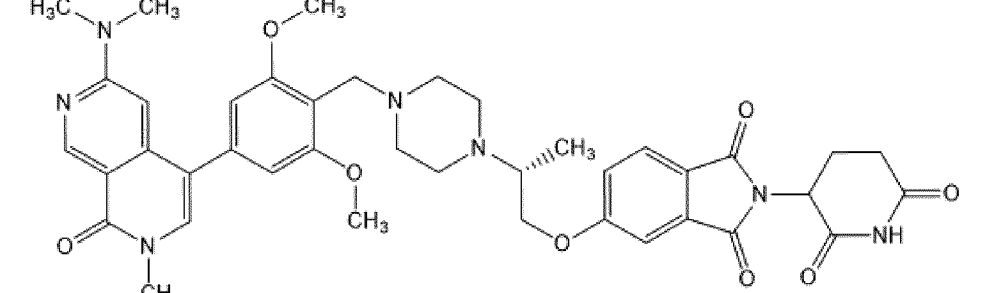
D54	 Chemical structure of D54: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl group connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is linked via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected to another piperidine ring. This second piperidine ring is linked to a cyclobutane ring, which is connected to an ether linkage. The ether linkage connects to a benzophenone derivative, which is further connected to a 2,6-pyridinedione ring, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.
D55	 Chemical structure of D55: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl group connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is linked via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected to a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a piperidine ring, which is further connected to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected to an ether linkage, which connects to a benzophenone derivative, which is further connected to a 2,6-pyridinedione ring, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.
D56	 Chemical structure of D56: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl group connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is linked via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected to a piperidine ring, which is further connected to a benzophenone derivative, which is further connected to a 2,6-pyridinedione ring, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.
D57	 Chemical structure of D57: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl group connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is linked via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected to a piperidine ring. This second piperidine ring is linked to a benzophenone derivative, which is further connected to a 2,6-pyridinedione ring, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.

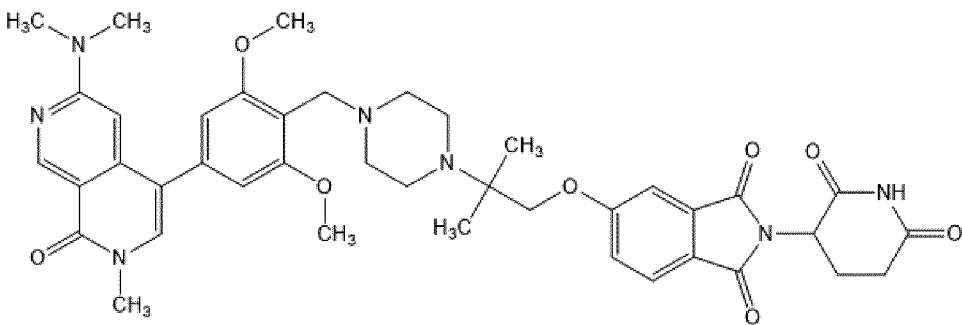
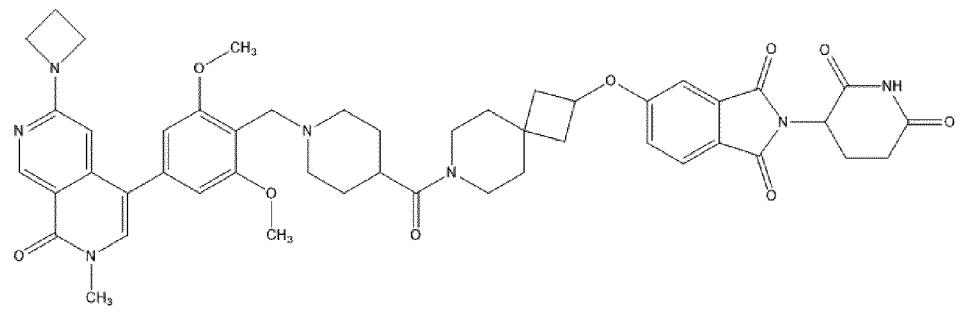
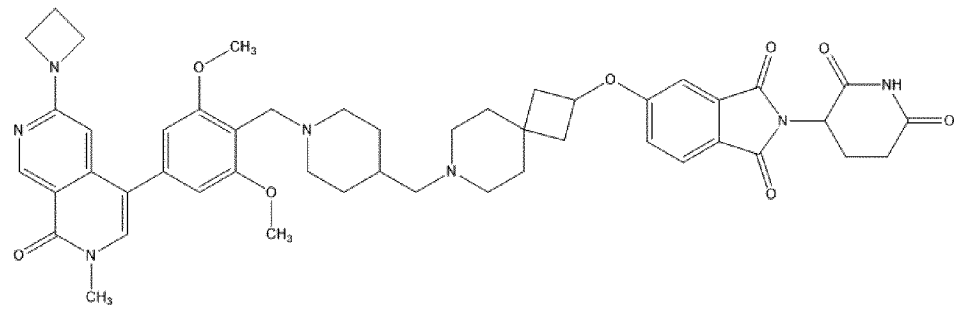
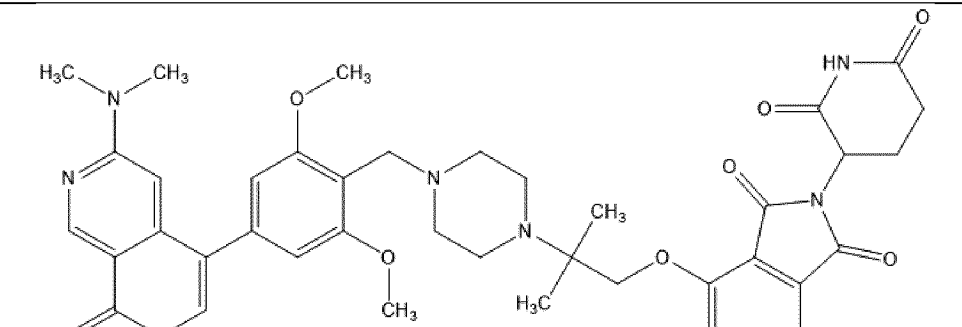
D58	 Chemical structure of D58: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide ring connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected to an ether linkage, which is further connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is connected to a 2,6-pyridinedicarboxamide ring.
D59	 Chemical structure of D59: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide ring connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a 2,6-pyridinedicarboxamide ring. The 2,6-pyridinedicarboxamide ring is connected to a benzimidazole ring system.
D60	 Chemical structure of D60: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide ring connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is connected to a 2,6-pyridinedicarboxamide ring.
D61	 Chemical structure of D61: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide ring connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a 2,6-pyridinedicarboxamide ring. The 2,6-pyridinedicarboxamide ring is connected to a benzimidazole ring system.

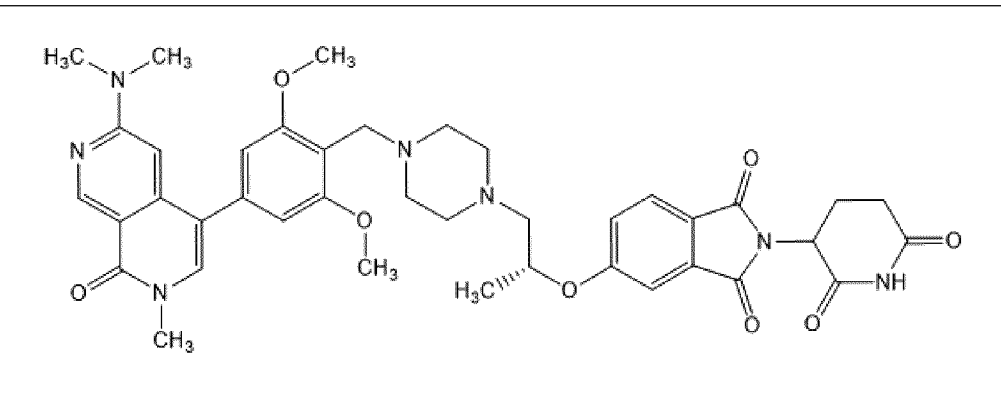
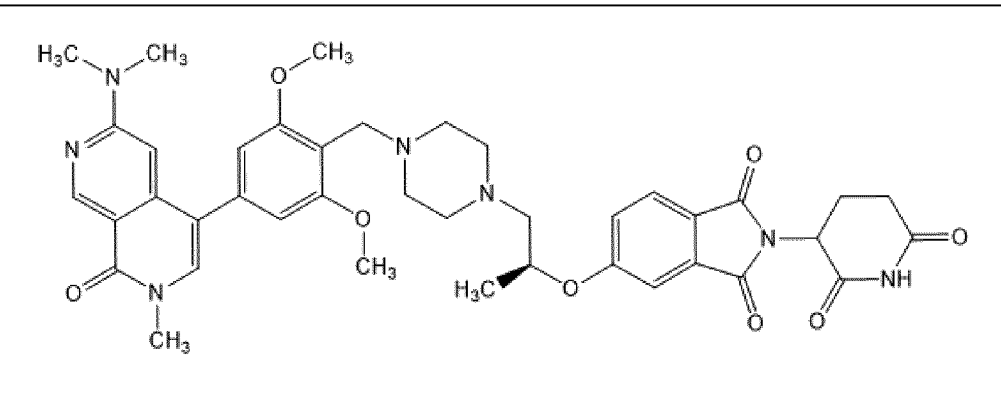
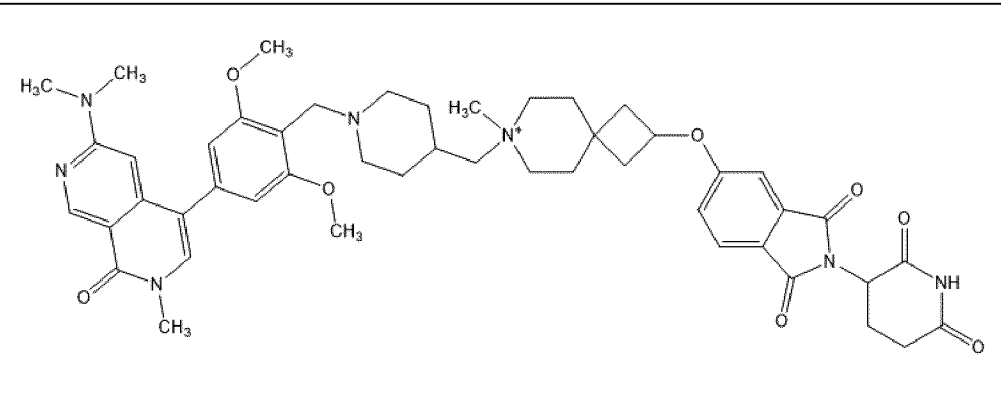
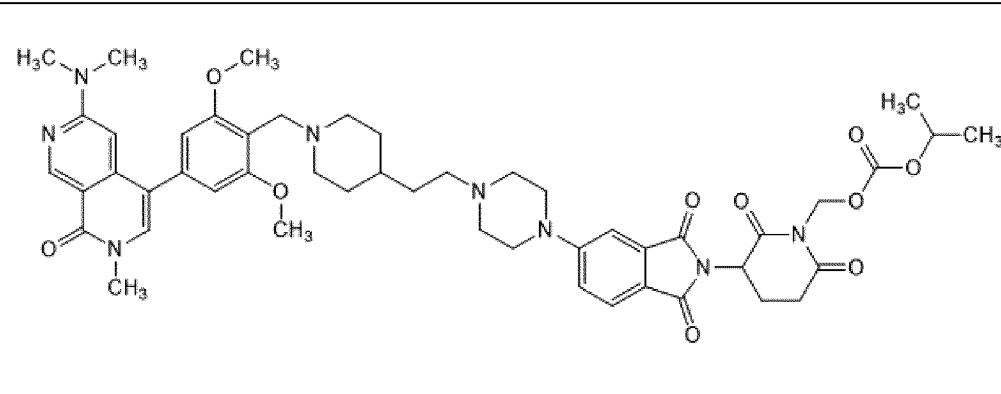
D62	 Chemical structure of compound D62. It features a 4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide ring connected at the 3-position to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected at the 1-position to a 4-(4-(2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)-1-piperidinyl)butyl chain, which is terminated by a 2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl group. The indolizine system is substituted at the 1-position with a 2,4,6-trioxahexan-5-yl group.
D63	 Chemical structure of compound D63. It features a 4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide ring connected at the 3-position to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected at the 1-position to a 4-(4-(2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)-1,4-diazabicyclo[2.2.0]hex-2-yl)methyl chain, which is terminated by a 2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl group. The indolizine system is substituted at the 1-position with a 2,4,6-trioxahexan-5-yl group.
D64	 Chemical structure of compound D64. It features a 4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide ring connected at the 3-position to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected at the 1-position to a 4-(4-(2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)-1,4-diazabicyclo[2.2.0]hex-2-yl)methyl chain, which is terminated by a 2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl group. The indolizine system is substituted at the 1-position with a 2,4,6-trioxahexan-5-yl group.
D65	 Chemical structure of compound D65. It features a 4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide ring connected at the 3-position to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected at the 1-position to a 4-(4-(2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl)-1,4-diazabicyclo[2.2.0]hex-2-yl)methyl chain, which is terminated by a 2,3-dihydro-1H-indolizin-5-yl group. The indolizine system is substituted at the 1-position with a 2,4,6-trioxahexan-5-yl group.

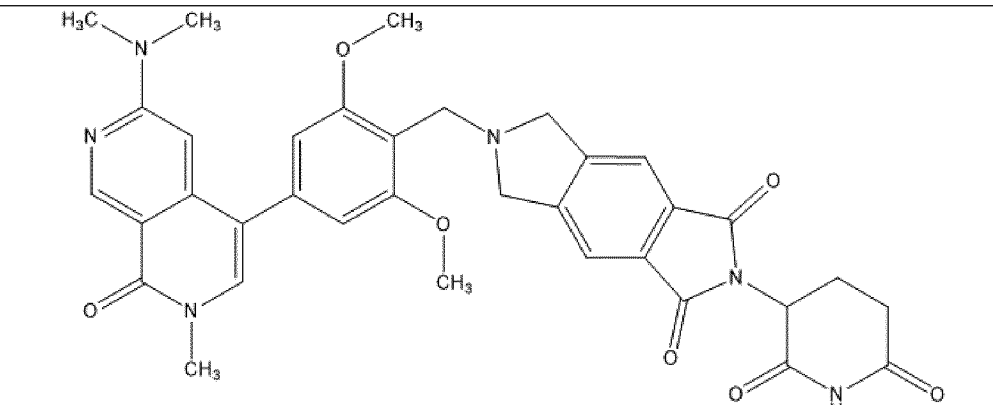
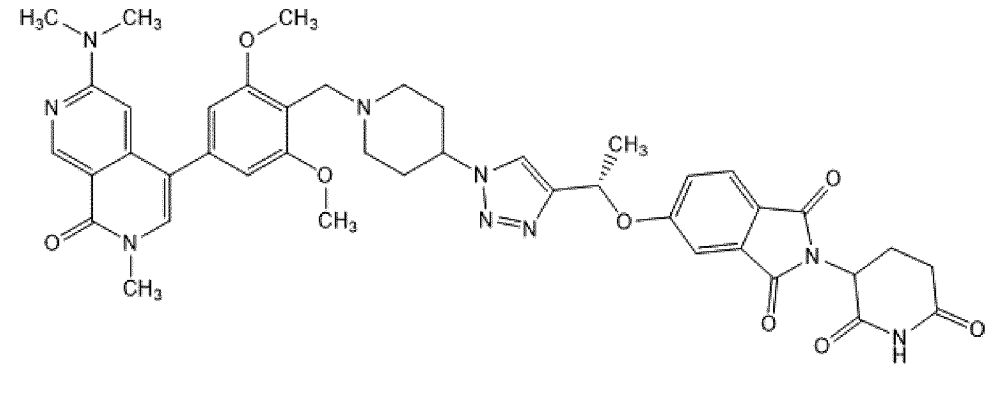
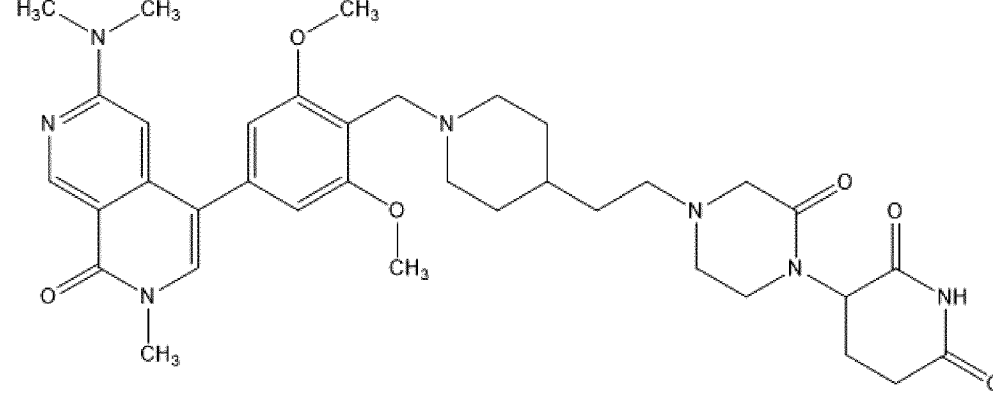
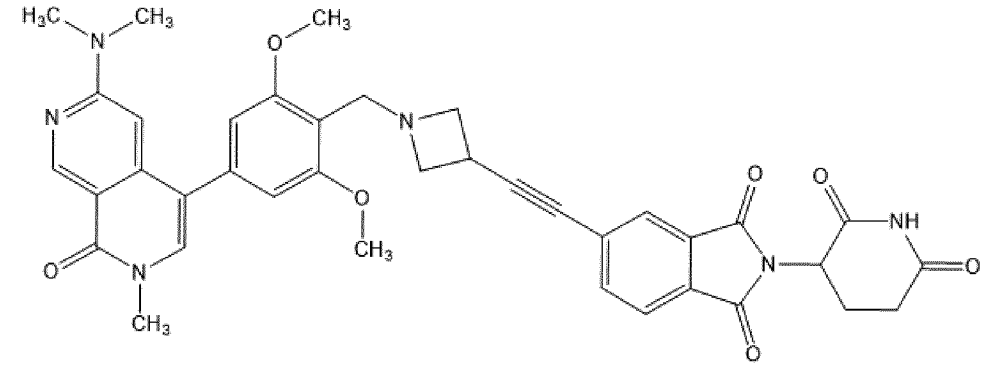
D66	
D67	
D68	
D69	

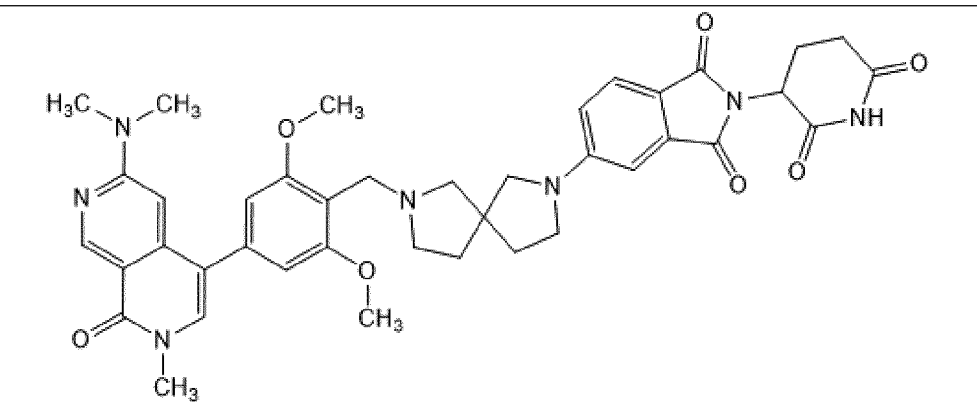
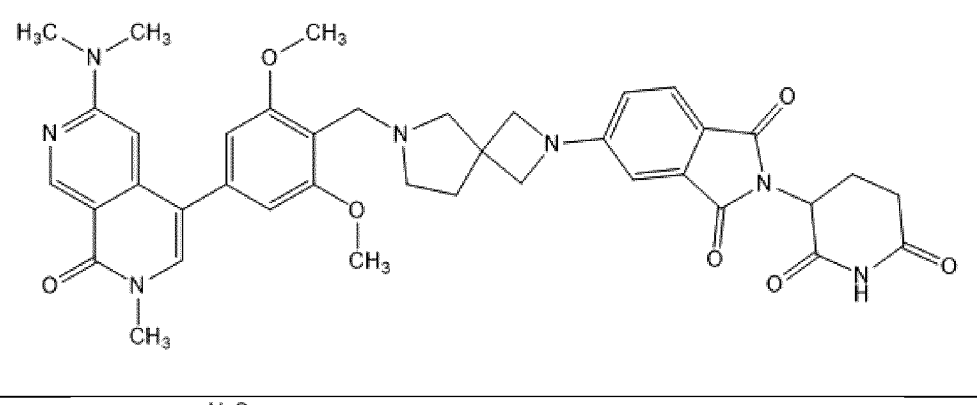
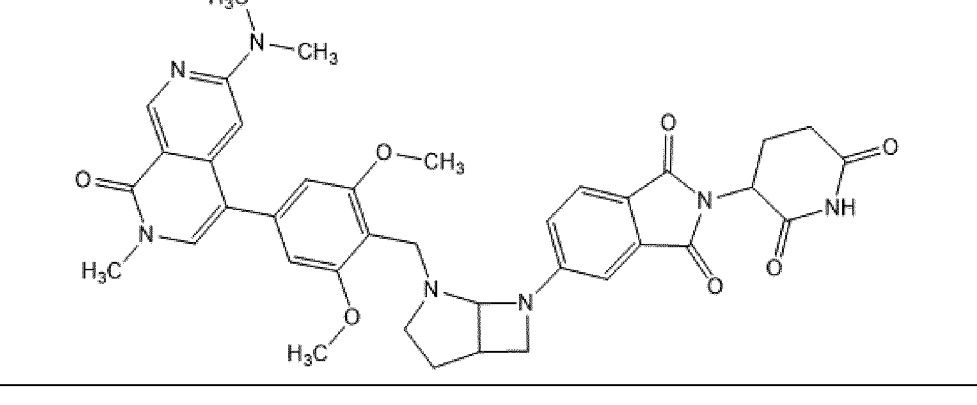
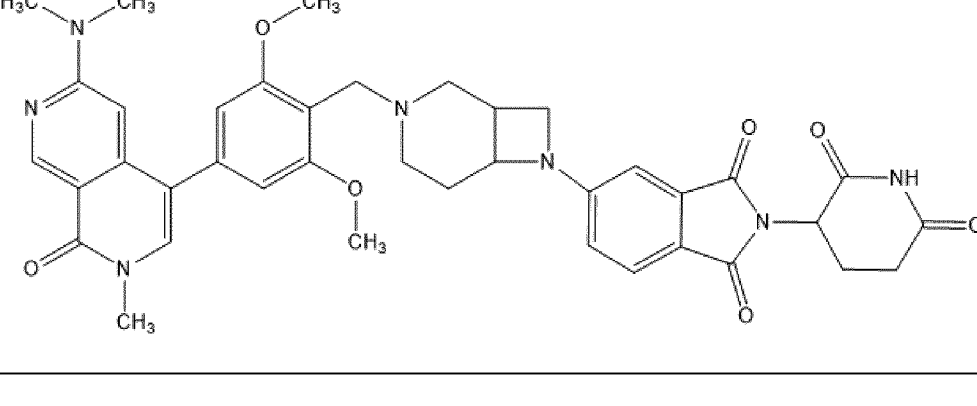
D70	 Chemical structure of D70: A pyrimidine ring substituted with two dimethylamino groups and a 4-methoxyphenyl group is connected via a methylene bridge to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a fluorenone moiety, which is linked to a piperidine-2,6-dione ring.
D71	 Chemical structure of D71: A pyrimidine ring substituted with two dimethylamino groups and a 4-methoxyphenyl group is connected via a methylene bridge to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a 1-methyl-2-(2-methoxyphenyl)ethyl ether moiety, which is linked to a fluorenone moiety, which is linked to a piperidine-2,6-dione ring.
D72	 Chemical structure of D72: A pyrimidine ring substituted with two dimethylamino groups and a 4-methoxyphenyl group is connected via a methylene bridge to a bicyclic amine (8-azabicyclo[3.2.1]octane). The bicyclic amine is further connected to a 2-methyl-2-propynyl moiety, which is linked to a fluorenone moiety, which is linked to a piperidine-2,6-dione ring.
D73	 Chemical structure of D73: A pyrimidine ring substituted with two dimethylamino groups and a 4-methoxyphenyl group is connected via a methylene bridge to a bicyclic amine (8-azabicyclo[3.2.1]octane). The bicyclic amine is further connected to a 2-methyl-2-propynyl moiety, which is linked to a fluorenone moiety, which is linked to a piperidine-2,6-dione ring.

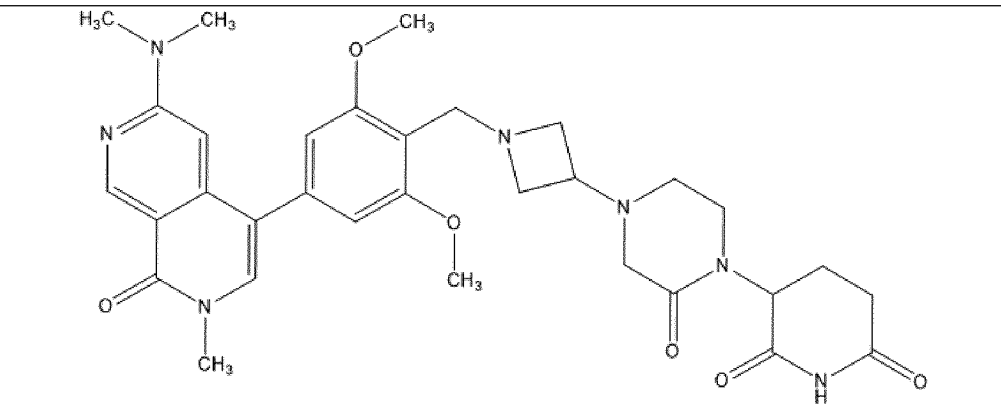
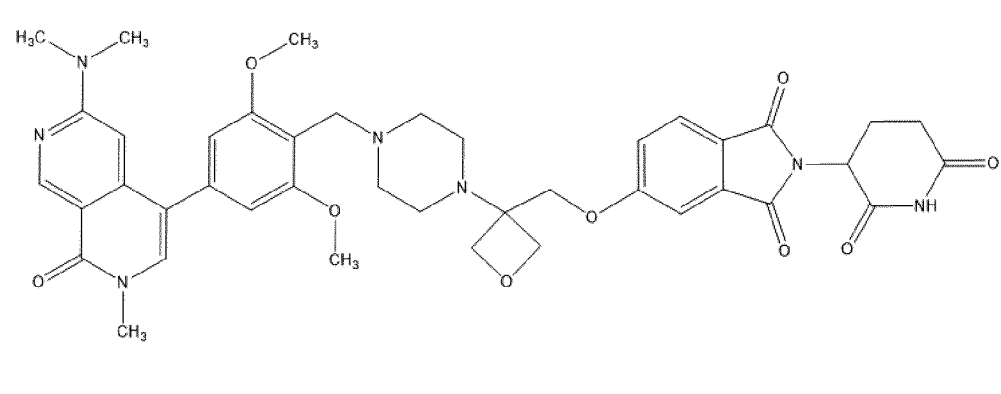
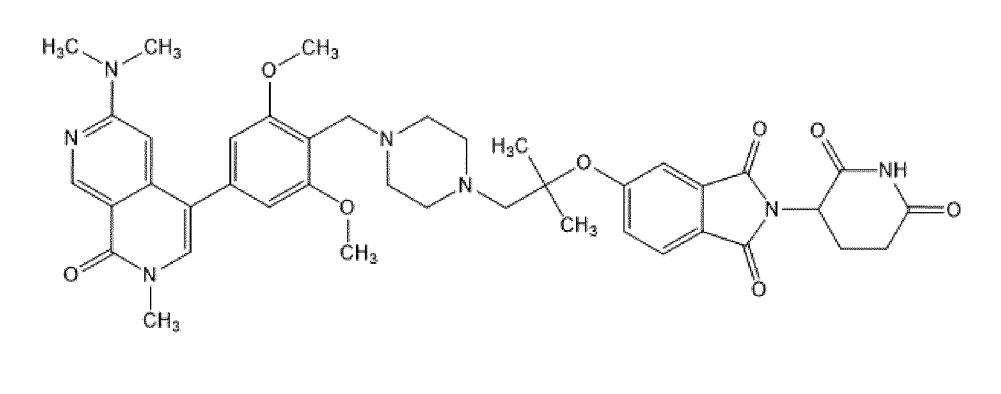
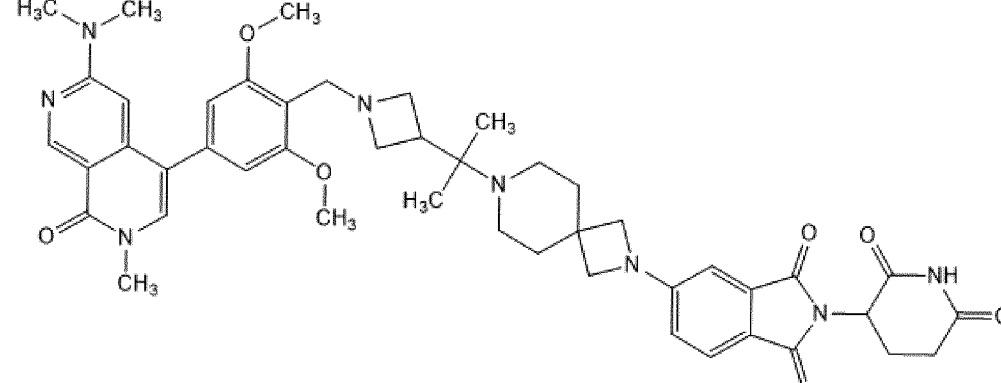
D74	 Chemical structure of compound D74: A pyridine ring substituted with a dimethylamino group (N(CH₃)₂) and a methyl group (CH₃) is connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups (OCH₃) and a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a methylene bridge to a carbonyl group (C=O), which is part of a larger amide structure. The amide structure includes a benzene ring, a carbonyl group (C=O), and a piperidine ring.
D75	 Chemical structure of compound D75: A pyridine ring substituted with a dimethylamino group (N(CH₃)₂) and a methyl group (CH₃) is connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups (OCH₃) and a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a methylene bridge to a carbonyl group (C=O), which is part of a larger amide structure. The amide structure includes a benzene ring, a carbonyl group (C=O), and a piperidine ring.
D76	 Chemical structure of compound D76: A pyridine ring substituted with a dimethylamino group (N(CH₃)₂) and a methyl group (CH₃) is connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups (OCH₃) and a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a methylene bridge to a carbonyl group (C=O), which is part of a larger amide structure. The amide structure includes a benzene ring, a carbonyl group (C=O), and a piperidine ring.
D77	 Chemical structure of compound D77: A pyridine ring substituted with a dimethylamino group (N(CH₃)₂) and a methyl group (CH₃) is connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups (OCH₃) and a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a methylene bridge to a carbonyl group (C=O), which is part of a larger amide structure. The amide structure includes a benzene ring, a carbonyl group (C=O), and a piperidine ring.

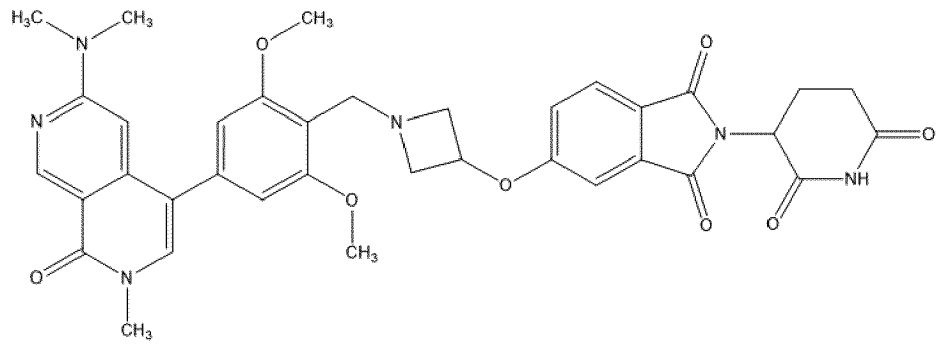
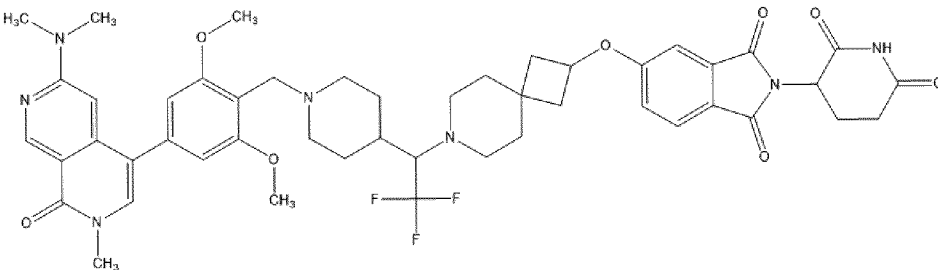
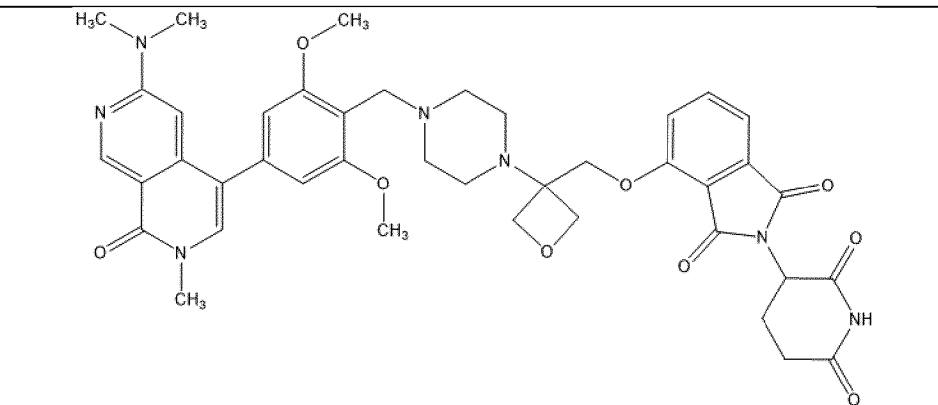
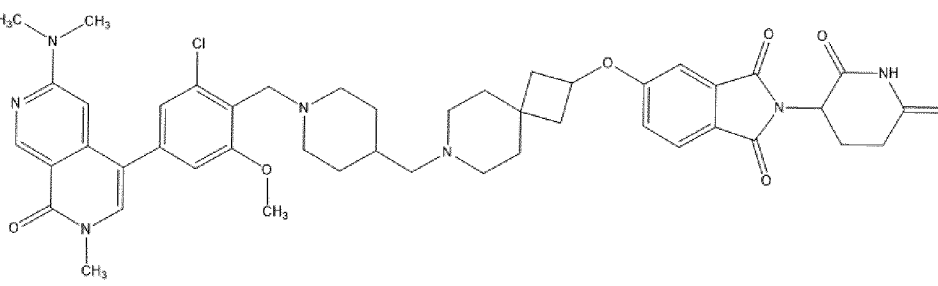
D78	
D79	
D80	
D81	

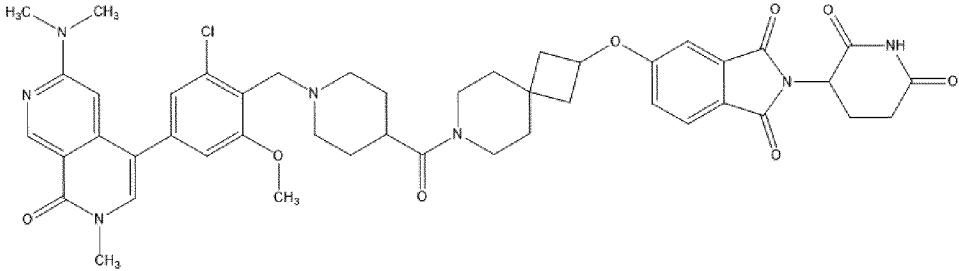
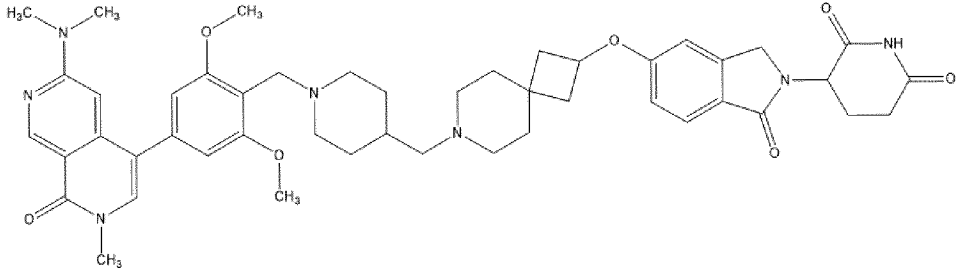
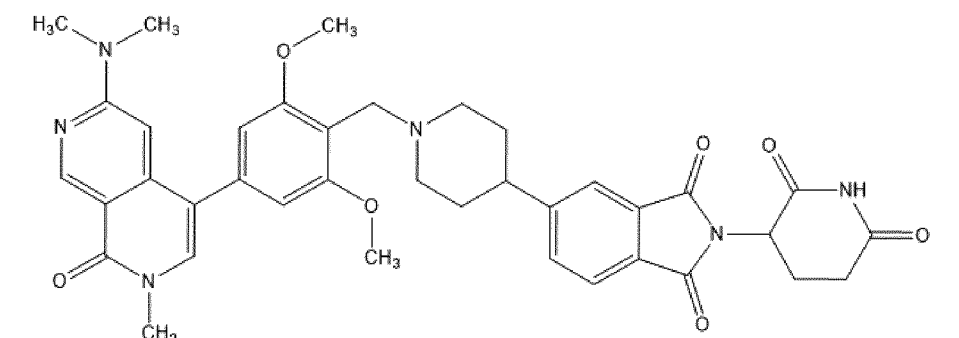
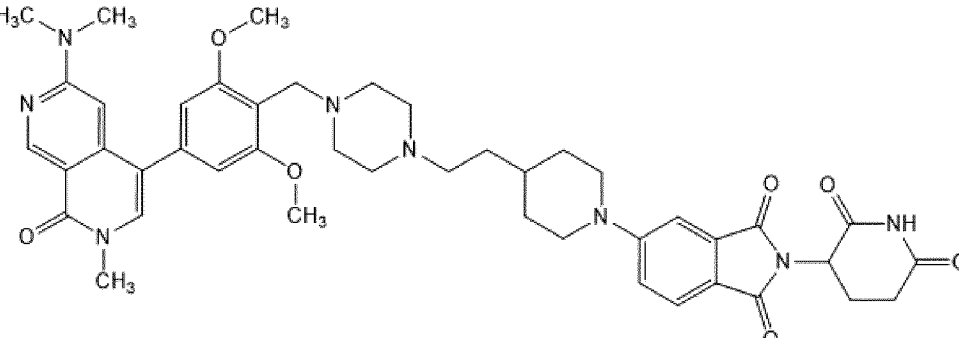
D82	 Chemical structure of D82: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a chiral (S)-1-methoxypropan-2-yl group. This group is connected to a phthalimide ring, which is finally connected to a 6-membered lactam ring.
D83	 Chemical structure of D83: Similar to D82, but the chiral center is (R)-1-methoxypropan-2-yl, indicated by the wedge bond to the methyl group.
D84	 Chemical structure of D84: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a 4-methyl-1,4-diazepane ring. This ring is connected to a cyclobutane ring, which is linked to an ether group. This ether group is connected to a phthalimide ring, which is finally connected to a 6-membered lactam ring.
D85	 Chemical structure of D85: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a 1,4-bis(piperazin-2-yl)butane chain. This chain is connected to a phthalimide ring, which is finally connected to a 6-membered lactam ring. The lactam ring is also connected to an ester group, which is linked to an isopropyl group.

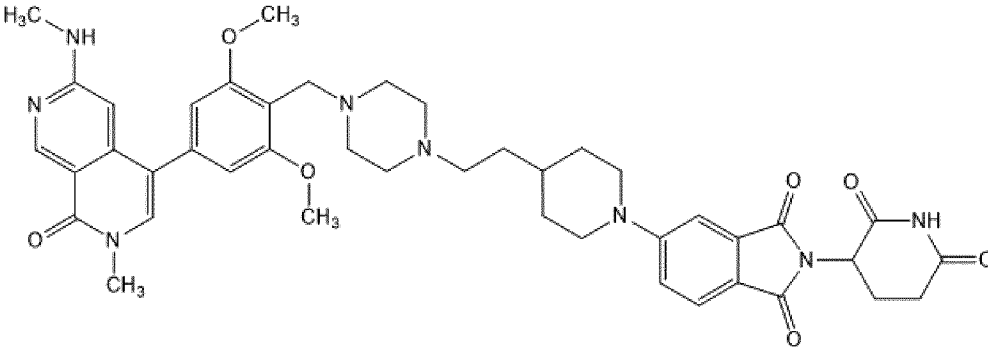
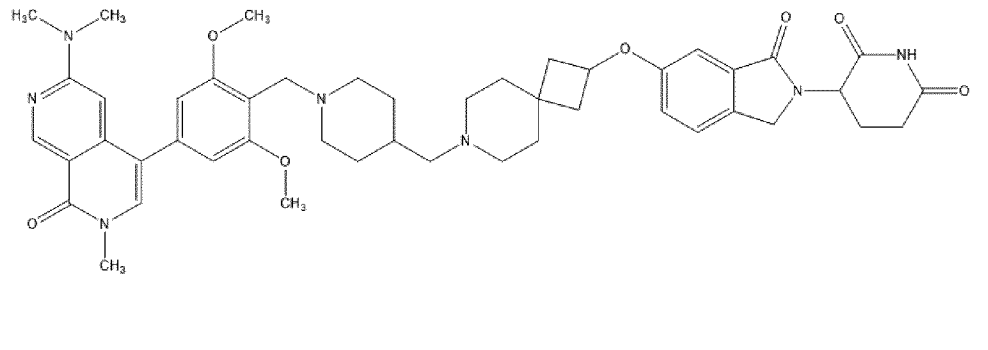
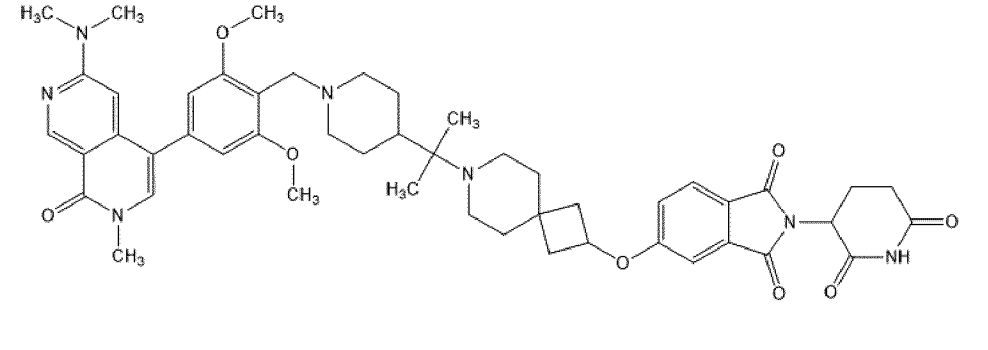
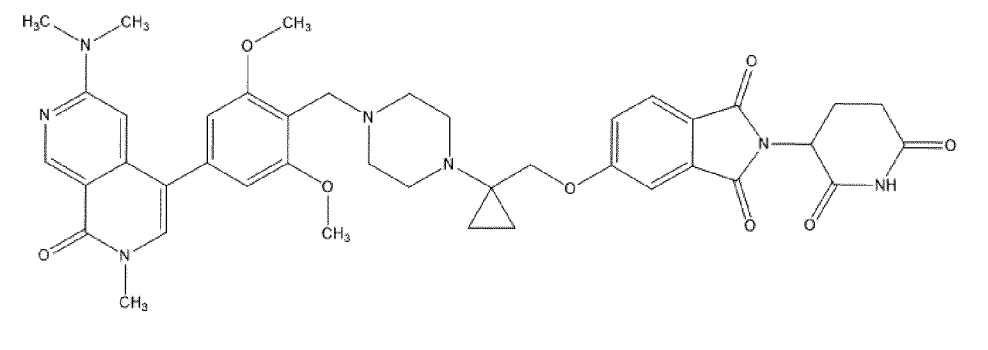
D86	 Chemical structure of D86: A pyrimidine ring substituted with two methyl groups on the nitrogen atoms and a 4-(dimethoxybenzyl)-1H-indolizino[1,2-b]pyridine-6-carboxamide moiety.
D87	 Chemical structure of D87: A pyrimidine ring substituted with two methyl groups on the nitrogen atoms and a 4-(dimethoxybenzyl)-1H-indolizino[1,2-b]pyridine-6-carboxamide moiety, linked via a triazole ring to a 4-(dimethoxybenzyl)-1H-indolizino[1,2-b]pyridine-6-carboxamide moiety.
D88	 Chemical structure of D88: A pyrimidine ring substituted with two methyl groups on the nitrogen atoms and a 4-(dimethoxybenzyl)-1H-indolizino[1,2-b]pyridine-6-carboxamide moiety, linked via a piperidine ring to a 4-(dimethoxybenzyl)-1H-indolizino[1,2-b]pyridine-6-carboxamide moiety.
D89	 Chemical structure of D89: A pyrimidine ring substituted with two methyl groups on the nitrogen atoms and a 4-(dimethoxybenzyl)-1H-indolizino[1,2-b]pyridine-6-carboxamide moiety, linked via a cyclobutane ring to a 4-(dimethoxybenzyl)-1H-indolizino[1,2-b]pyridine-6-carboxamide moiety.

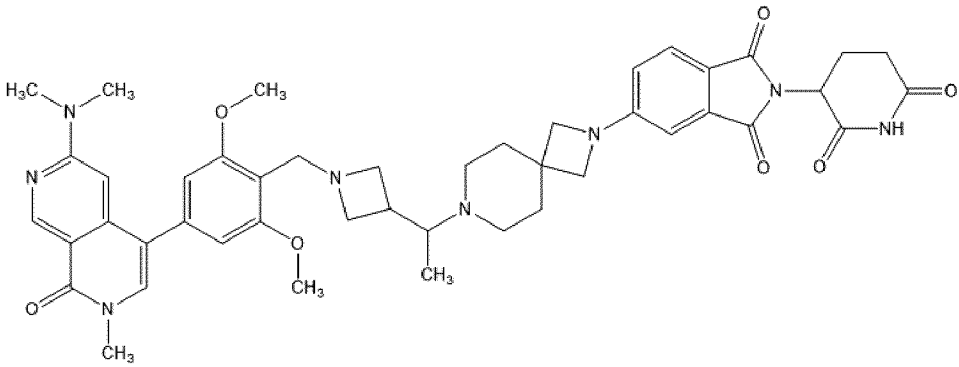
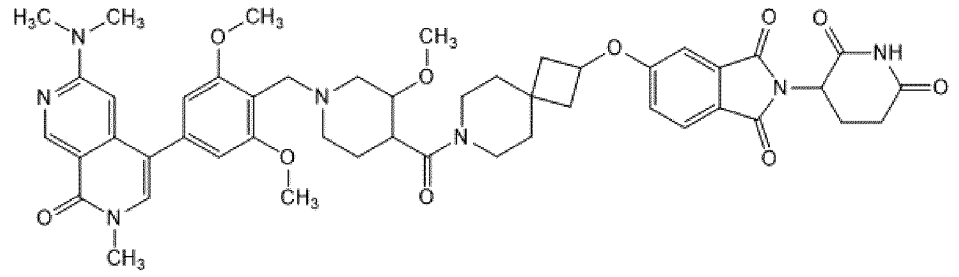
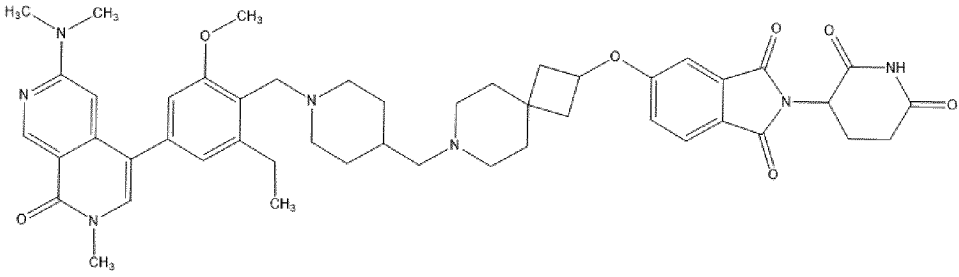
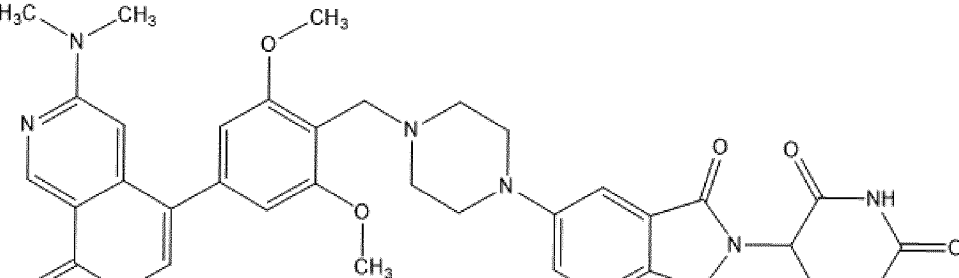
D90	 Chemical structure of D90: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide core. The pyridine ring is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methoxy-2-((1,4-bis(methylene)pyrrolidin-2-yl)methyl)phenyl group. The phenyl ring is further substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methoxy-2-((1,4-bis(methylene)pyrrolidin-2-yl)methyl)phenyl group.
D91	 Chemical structure of D91: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide core. The pyridine ring is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methoxy-2-((1,4-bis(methylene)pyrrolidin-2-yl)methyl)phenyl group. The phenyl ring is further substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methoxy-2-((1,4-bis(methylene)pyrrolidin-2-yl)methyl)phenyl group.
D92	 Chemical structure of D92: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide core. The pyridine ring is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methoxy-2-((1,4-bis(methylene)pyrrolidin-2-yl)methyl)phenyl group. The phenyl ring is further substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methoxy-2-((1,4-bis(methylene)pyrrolidin-2-yl)methyl)phenyl group.
D93	 Chemical structure of D93: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide core. The pyridine ring is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methoxy-2-((1,4-bis(methylene)pyrrolidin-2-yl)methyl)phenyl group. The phenyl ring is further substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-methoxy-2-((1,4-bis(methylene)pyrrolidin-2-yl)methyl)phenyl group.

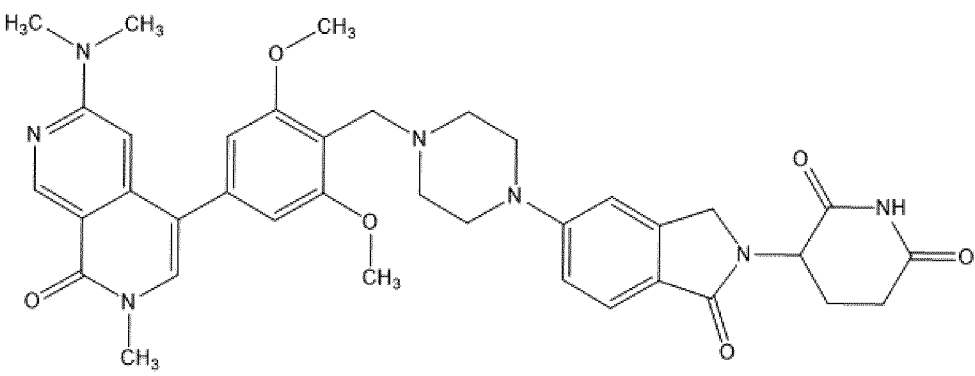
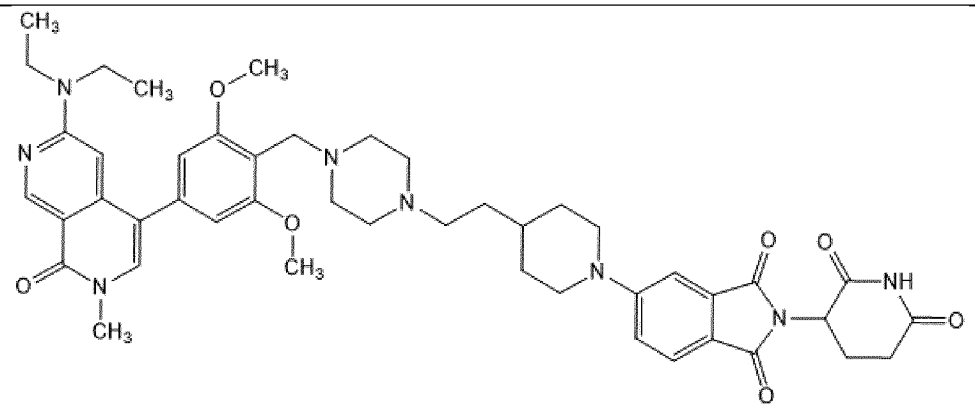
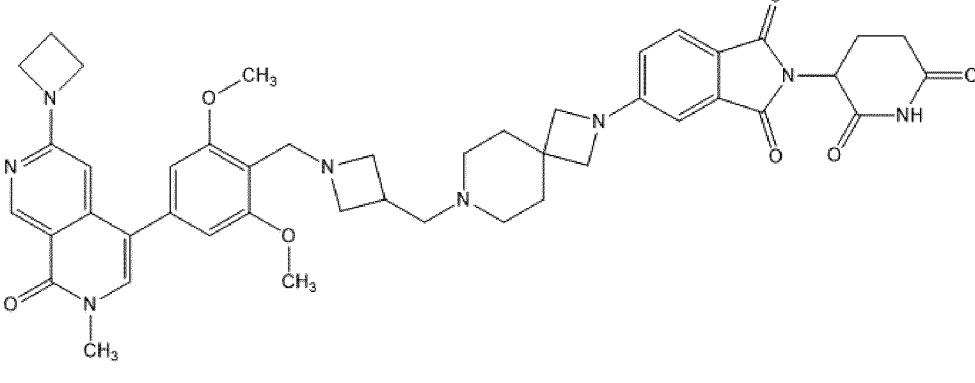
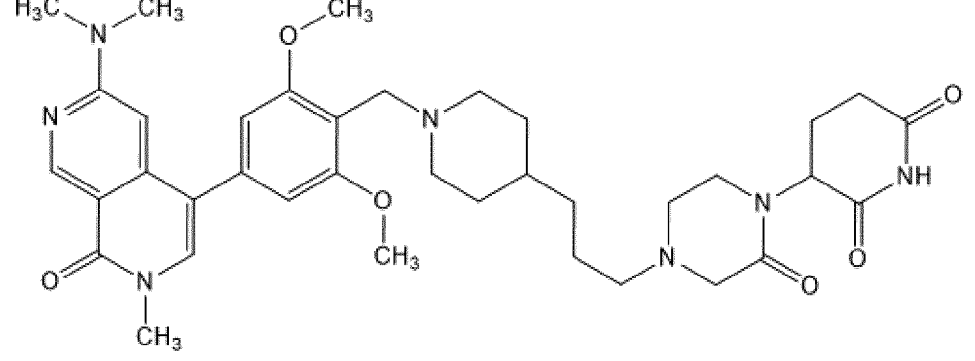
D94	 Chemical structure of D94: A pyrimidine ring substituted with a dimethylamino group (N(CH₃)₂) at position 2 and a methyl group (CH₃) at position 4. It is linked at position 6 to a benzene ring. The benzene ring has methoxy groups (OCH₃) at positions 3 and 5. At position 1 of the benzene ring, there is a (4-(2-(2,6-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)azetidin-1-yl)methyl group.
D95	 Chemical structure of D95: Similar to D94, but the azetidine ring is replaced by a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a 1,3-dioxolane ring via a methylene linker.
D96	 Chemical structure of D96: Similar to D94, but the piperidine ring is substituted with a 2-methoxypropyl group (CH(CH₃)₂OC-) via a methylene linker.
D97	 Chemical structure of D97: Similar to D94, but the azetidine ring is replaced by a 1,4-diazepane ring. The diazepane ring is further substituted with a 1,3-dioxolane ring via a methylene linker.

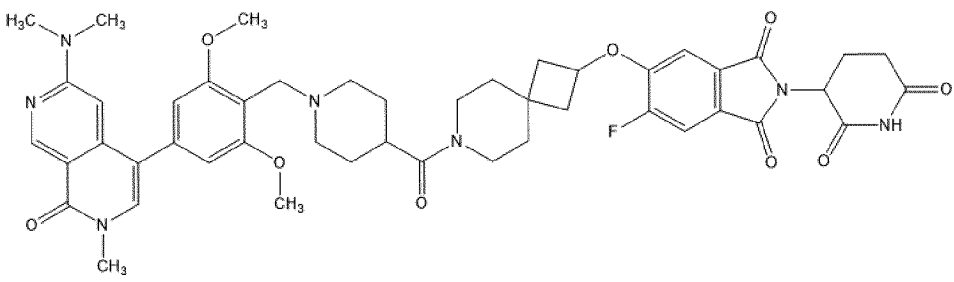
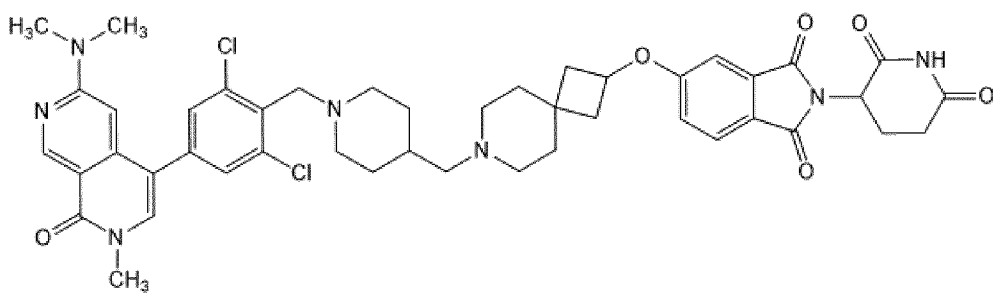
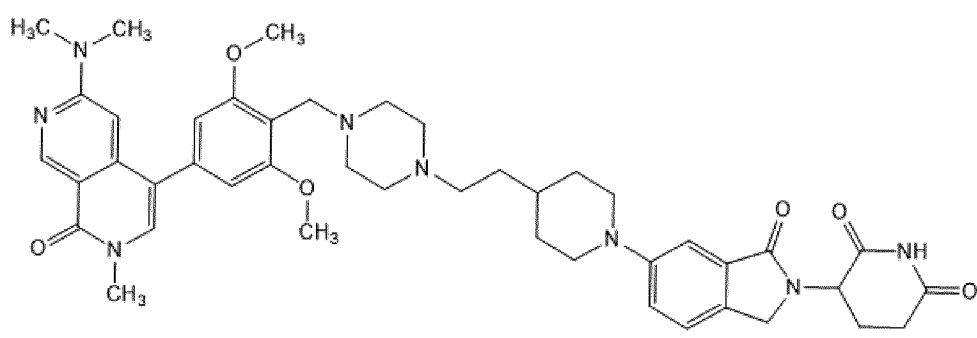
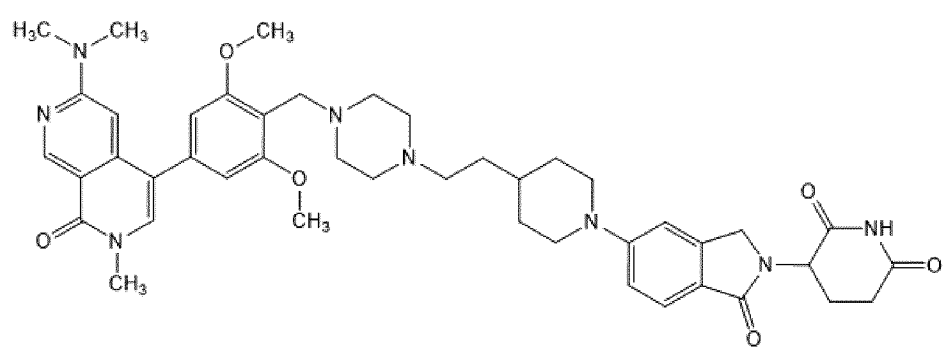
D98	 Chemical structure of D98: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 2,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 4-(4-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benz[e][1,2,4]diazepin-1-yl)methyl group, which is linked via an ether bridge to a 4-(1,2,4-dioxol-5-yl)phenyl ring. This phenyl ring is connected to a 1,2,4-triazole ring, which is finally linked to a 1,2,4-triazole-5-carboxamide ring.
D99	 Chemical structure of D99: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 2,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 4-(4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-1-yl)methyl group, which is linked via an ether bridge to a 4-(1,2,4-dioxol-5-yl)phenyl ring. This phenyl ring is connected to a 1,2,4-triazole ring, which is finally linked to a 1,2,4-triazole-5-carboxamide ring.
D100	 Chemical structure of D100: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 2,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 4-(4-(1,3-dioxol-2-yl)piperidin-1-yl)methyl group, which is linked via an ether bridge to a 4-(1,2,4-dioxol-5-yl)phenyl ring. This phenyl ring is connected to a 1,2,4-triazole ring, which is finally linked to a 1,2,4-triazole-5-carboxamide ring.
D101	 Chemical structure of D101: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 2-chloro-4-methoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 4-(4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-1-yl)methyl group, which is linked via an ether bridge to a 4-(1,2,4-dioxol-5-yl)phenyl ring. This phenyl ring is connected to a 1,2,4-triazole ring, which is finally linked to a 1,2,4-triazole-5-carboxamide ring.

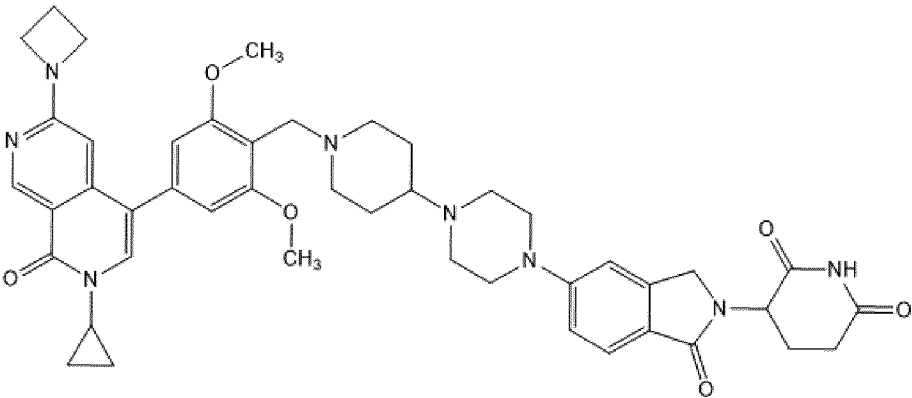
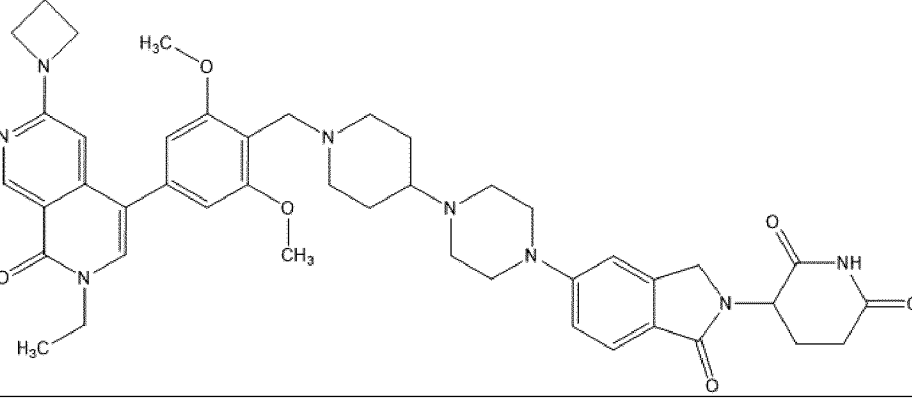
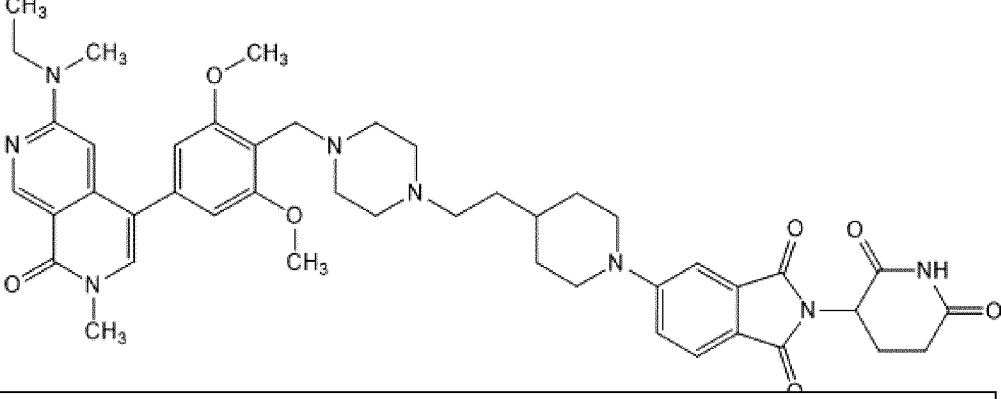
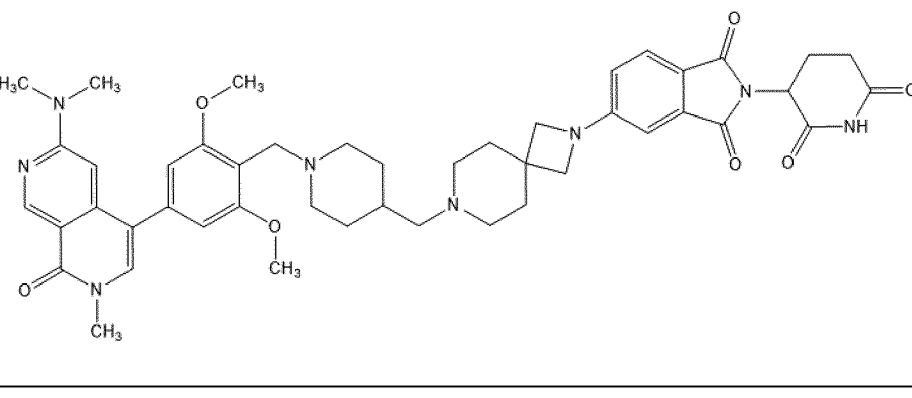
D102	 Chemical structure of D102: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 2-chloro-4-methoxyphenyl ring. This is linked via a methylene group to a piperidine ring, which is further connected to a carbonyl group and another piperidine ring. This second piperidine ring is linked to a cyclobutane ring, which is connected to an ether linkage leading to a benzimidazole system, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.
D103	 Chemical structure of D103: Similar to D102, but the 2-chloro-4-methoxyphenyl ring is replaced by a 3,4-dimethoxyphenyl ring. The rest of the structure, including the piperidine, carbonyl, and benzimidazole-pyridinedione system, remains the same.
D104	 Chemical structure of D104: Similar to D103, but the 3,4-dimethoxyphenyl ring is replaced by a 2,4-dimethoxyphenyl ring. The rest of the structure remains the same.
D105	 Chemical structure of D105: Similar to D103, but the piperidine ring is replaced by a 1,4-bis(methylene)piperazine ring. The rest of the structure remains the same.

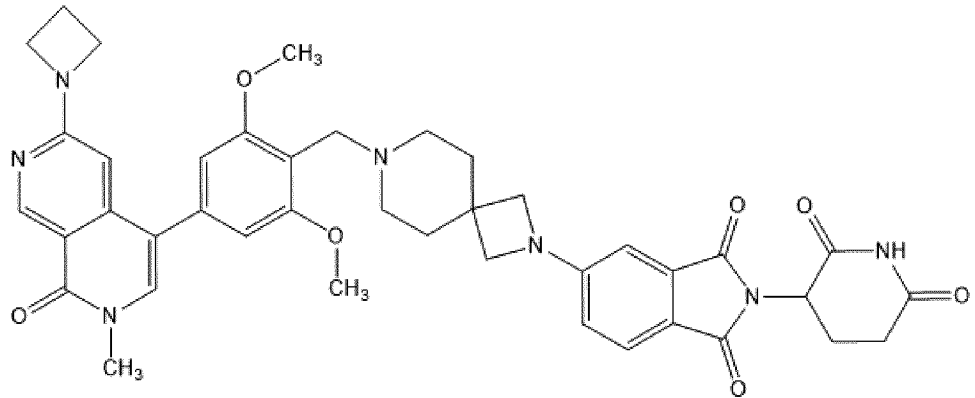
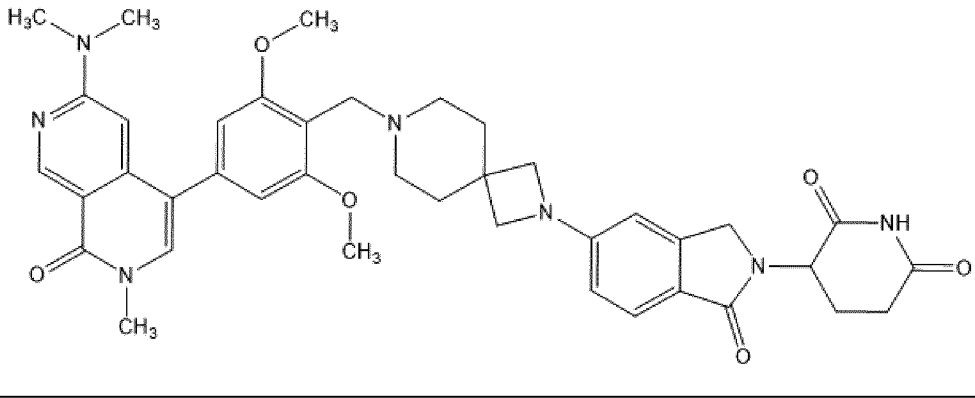
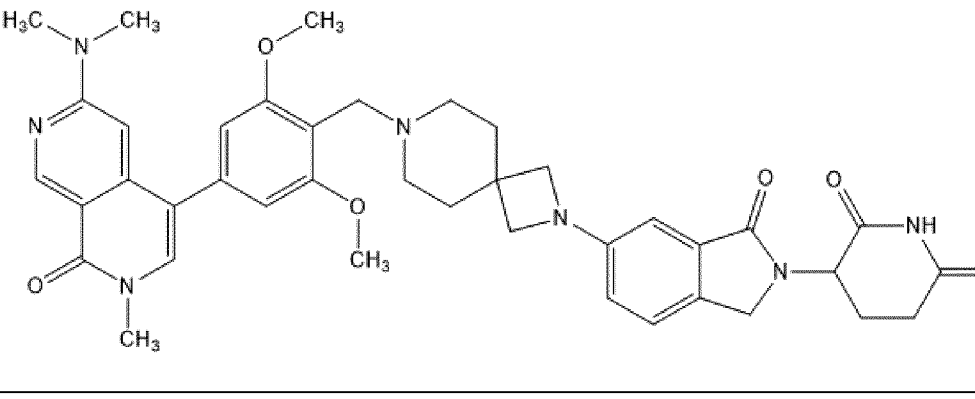
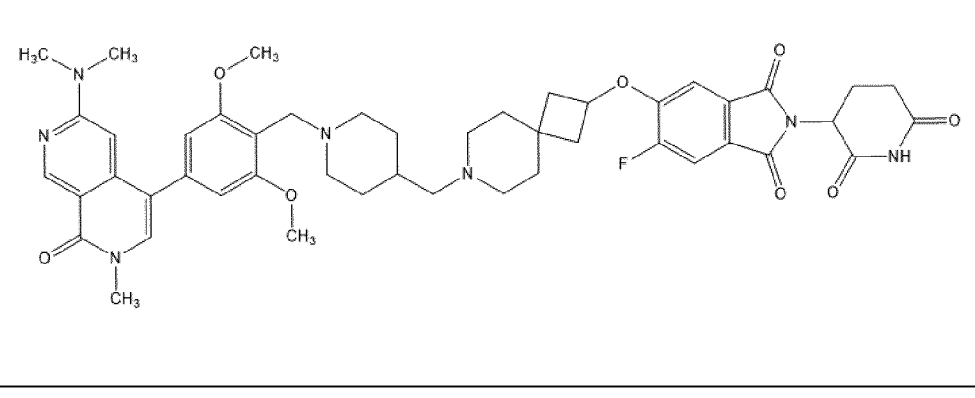
D106	 Chemical structure of D106: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-(methylamino)pyrimidin-2(1H)-one core. This core is linked via a biaryl system to a benzene ring substituted with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a 1,4-dioxane ring, and finally to a phthalimide moiety. The phthalimide is connected to a 2,6-pyridinedione derivative.
D107	 Chemical structure of D107: A complex molecule featuring a 4-(dimethylamino)pyrimidin-2(1H)-one core. This core is linked via a biaryl system to a benzene ring substituted with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a 1,4-dioxane ring, and finally to a phthalimide moiety. The phthalimide is connected to a 2,6-pyridinedione derivative.
D108	 Chemical structure of D108: A complex molecule featuring a 4-(dimethylamino)pyrimidin-2(1H)-one core. This core is linked via a biaryl system to a benzene ring substituted with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a 1,4-dioxane ring, and finally to a phthalimide moiety. The phthalimide is connected to a 2,6-pyridinedione derivative.
D109	 Chemical structure of D109: A complex molecule featuring a 4-(dimethylamino)pyrimidin-2(1H)-one core. This core is linked via a biaryl system to a benzene ring substituted with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a 1,4-dioxane ring, and finally to a phthalimide moiety. The phthalimide is connected to a 2,6-pyridinedione derivative.

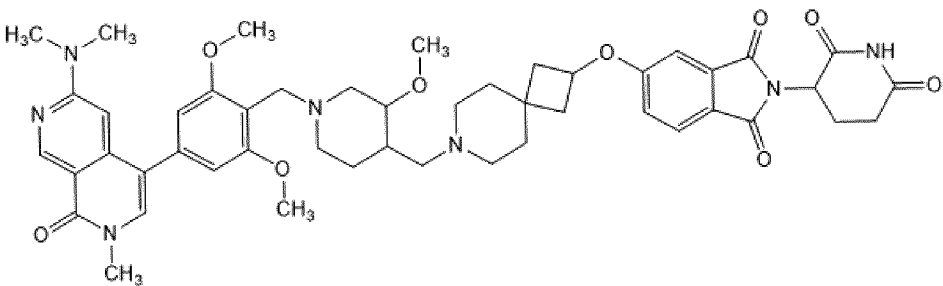
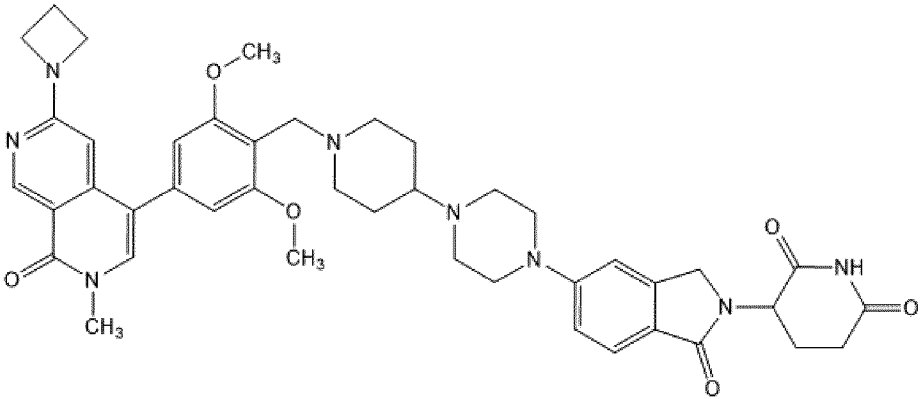
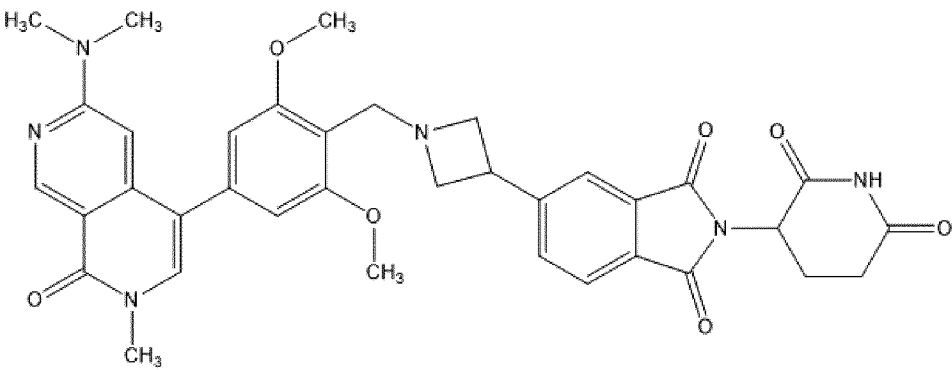
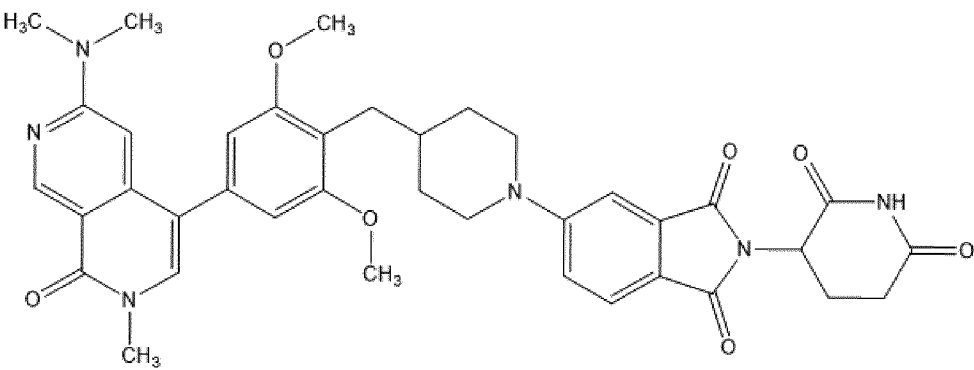
D110	 Chemical structure of D110: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring. The imidazole ring is connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring, which is then connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring. The molecule also contains a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring and a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring.
D111	 Chemical structure of D111: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring. The imidazole ring is connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring, which is then connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring. The molecule also contains a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring and a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring.
D112	 Chemical structure of D112: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring. The imidazole ring is connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring, which is then connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring. The molecule also contains a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring and a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring.
D113	 Chemical structure of D113: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring. The imidazole ring is connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring, which is then connected to a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring. The molecule also contains a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring and a 1-methyl-4-(2-methyl-1-piperidinyl)-1H-imidazole ring.

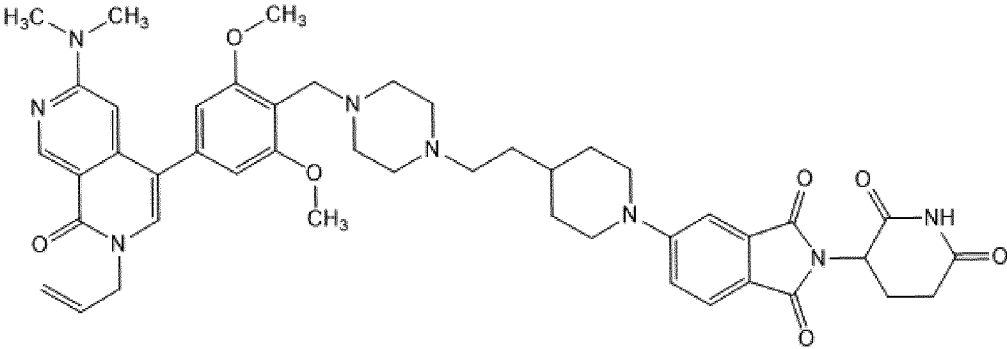
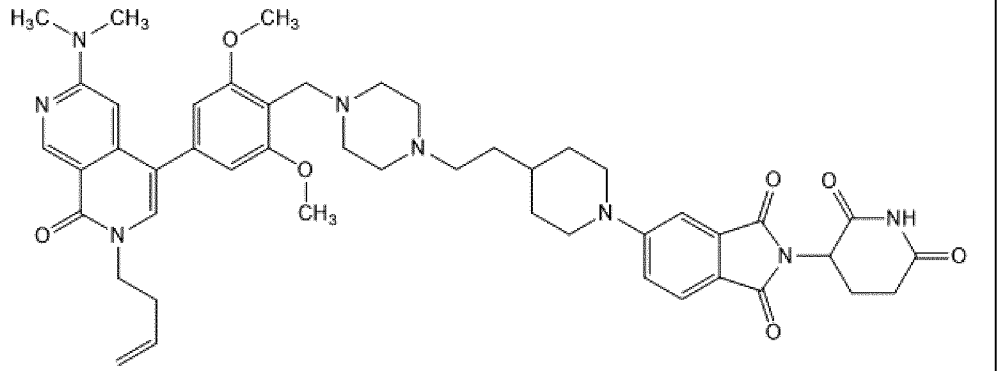
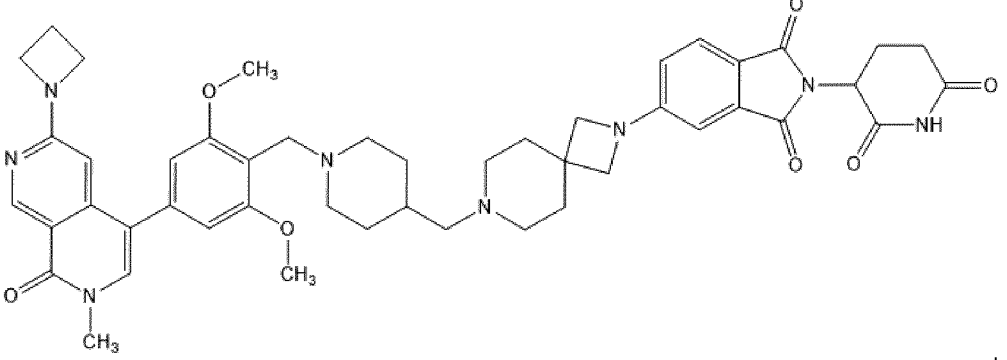
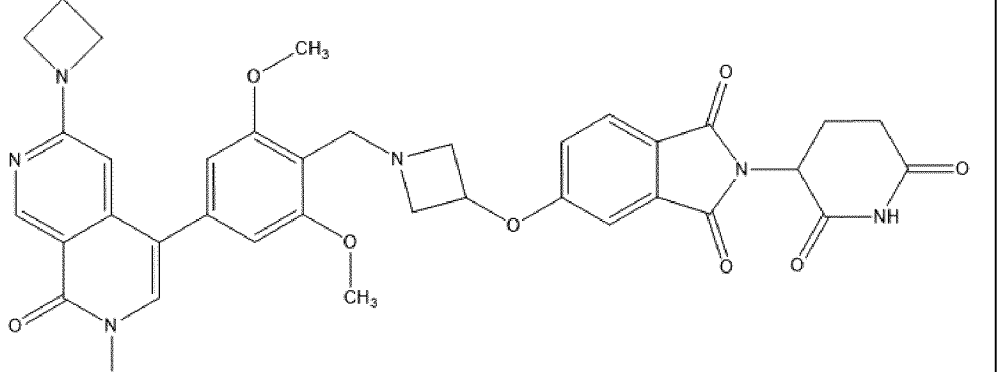
D114	 Chemical structure of D114: A pyrimidine ring substituted with two methyl groups (N-CH₃) and a carbonyl group (C=O) is connected at the 2-position to a benzene ring. The benzene ring has two methoxy groups (O-CH₃) and is connected at the 4-position to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to an indole-1-carboxamide moiety, which is linked to a six-membered cyclic urea derivative.
D115	 Chemical structure of D115: A pyrimidine ring substituted with a diethylamino group (N-CH₂CH₃) and a carbonyl group (C=O) is connected at the 2-position to a benzene ring. The benzene ring has two methoxy groups (O-CH₃) and is connected at the 4-position to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a 1,4-bis(piperidin-2-yl)butane moiety, which is linked to an indole-1-carboxamide moiety, which is linked to a six-membered cyclic urea derivative.
D116	 Chemical structure of D116: A pyrimidine ring substituted with a cyclobutylamino group (N-C₄H₇) and a carbonyl group (C=O) is connected at the 2-position to a benzene ring. The benzene ring has two methoxy groups (O-CH₃) and is connected at the 4-position to a cyclobutylmethyl group. The cyclobutylmethyl group is further connected to a piperazine ring, which is linked to an indole-1-carboxamide moiety, which is linked to a six-membered cyclic urea derivative.
D117	 Chemical structure of D117: A pyrimidine ring substituted with two methyl groups (N-CH₃) and a carbonyl group (C=O) is connected at the 2-position to a benzene ring. The benzene ring has two methoxy groups (O-CH₃) and is connected at the 4-position to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a 1,4-bis(piperidin-2-yl)butane moiety, which is linked to a six-membered cyclic urea derivative.

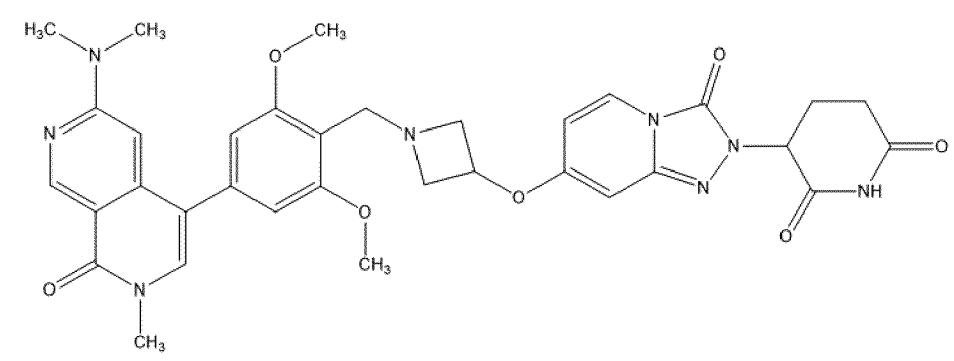
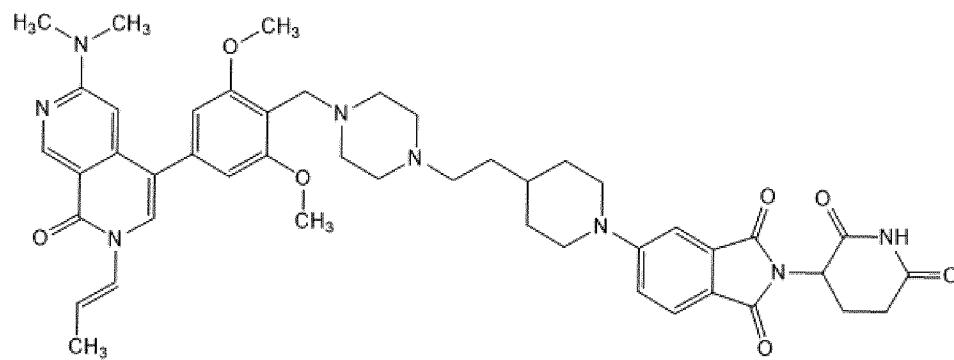
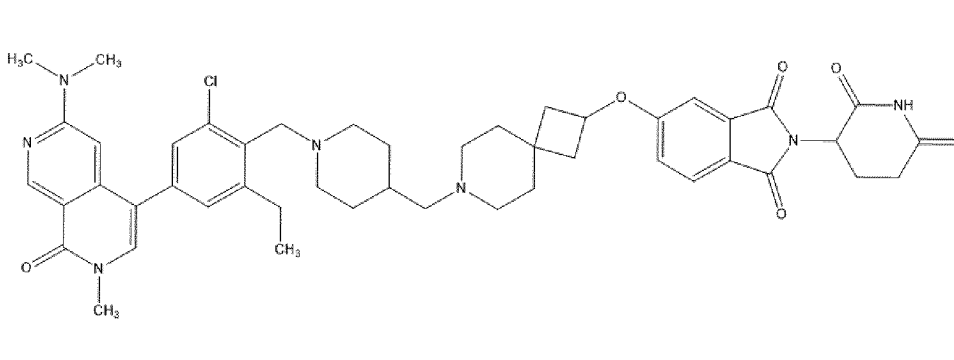
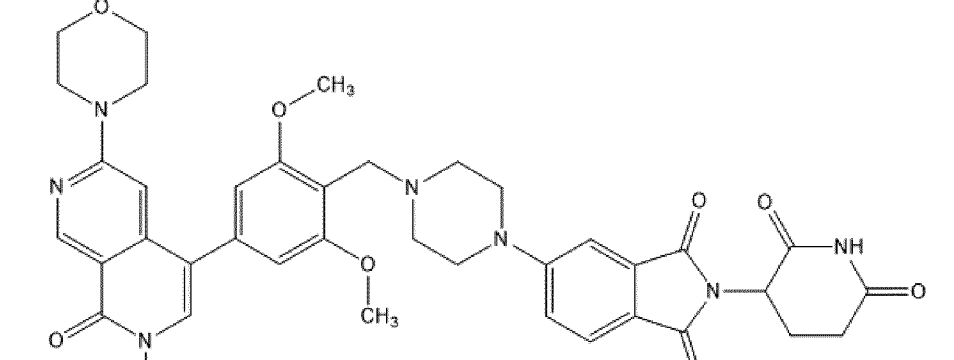
D118	 Chemical structure of D118: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected via a biphenyl system to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This is further connected to a piperidine ring, which is linked to a carbonyl group, then another piperidine ring, a cyclobutane ring, and finally an indole-1-carboxamide derivative.
D119	 Chemical structure of D119: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected via a biphenyl system to a 3,5-dichlorophenyl ring. This is further connected to a piperidine ring, which is linked to a carbonyl group, then another piperidine ring, a cyclobutane ring, and finally an indole-1-carboxamide derivative.
D120	 Chemical structure of D120: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected via a biphenyl system to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This is further connected to a piperazine ring, which is linked to a carbonyl group, then another piperazine ring, a cyclobutane ring, and finally an indole-1-carboxamide derivative.
D121	 Chemical structure of D121: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected via a biphenyl system to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This is further connected to a piperazine ring, which is linked to a carbonyl group, then another piperazine ring, a cyclobutane ring, and finally an indole-1-carboxamide derivative.

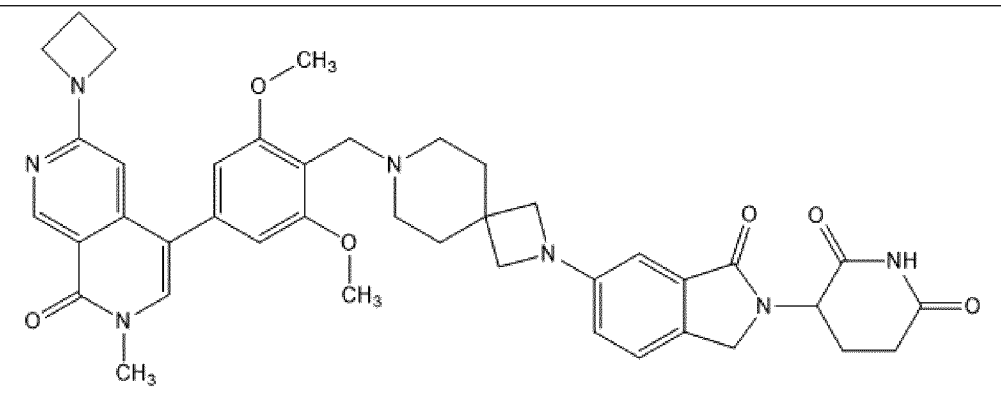
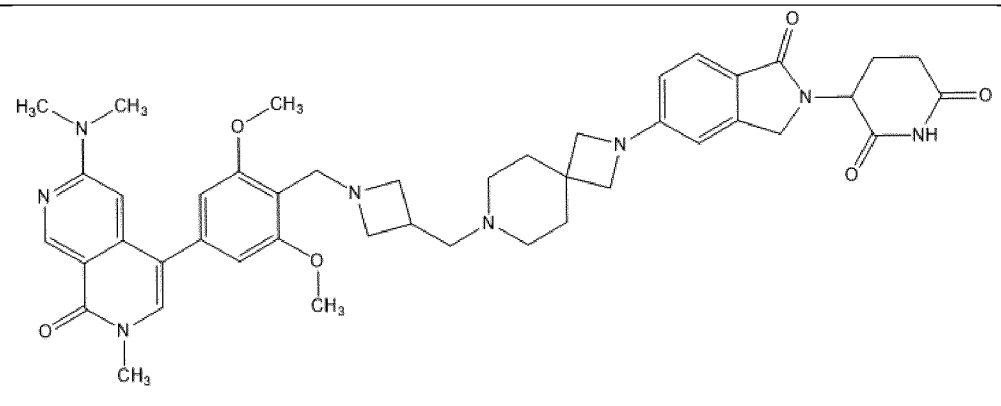
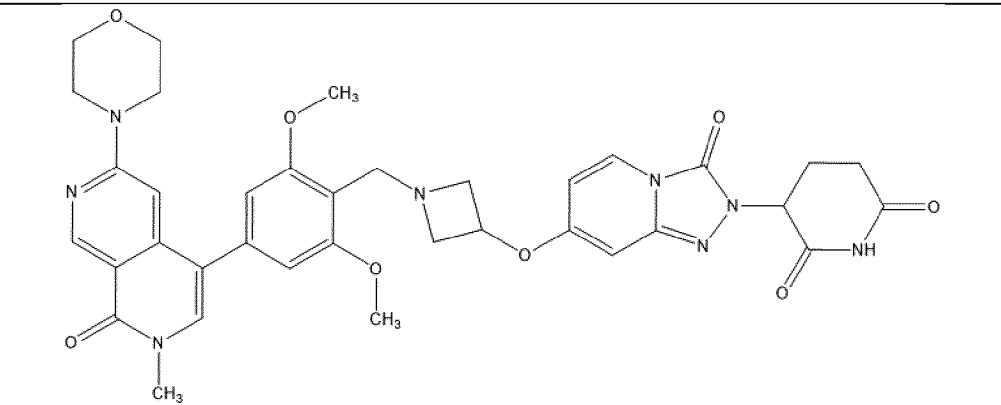
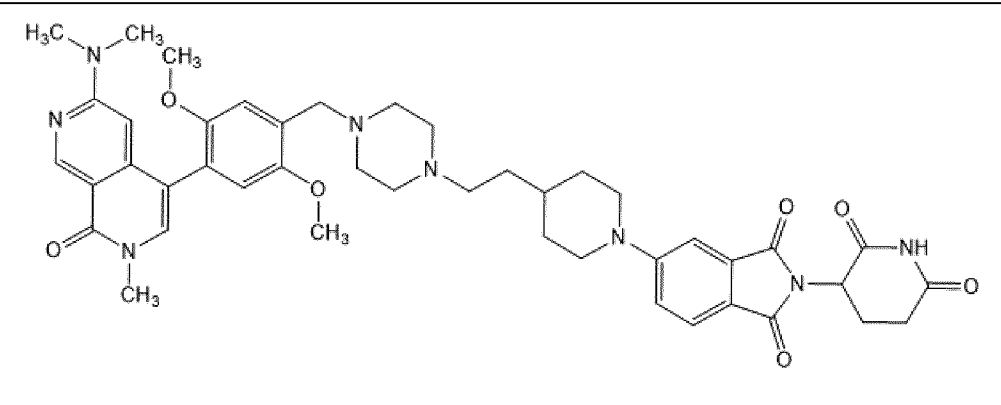
D122	
D123	
D124	
D125	

D126	 Chemical structure of D126: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-2(1H)-one core. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. This piperidine ring is further substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group.
D127	 Chemical structure of D127: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-2(1H)-one core. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. This piperidine ring is further substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group.
D128	 Chemical structure of D128: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-2(1H)-one core. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. This piperidine ring is further substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group.
D129	 Chemical structure of D129: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-2(1H)-one core. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. This piperidine ring is further substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group. The 4-methoxyphenyl group is substituted with a 1-(4-methoxyphenyl)piperidin-4-ylmethyl group.

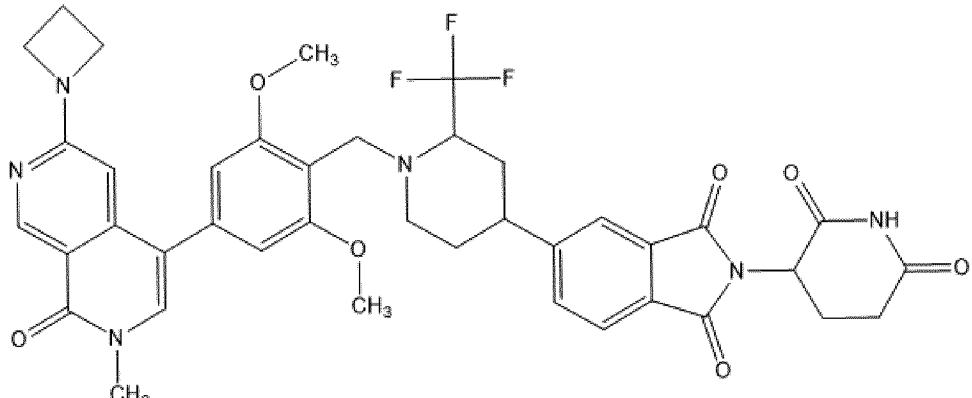
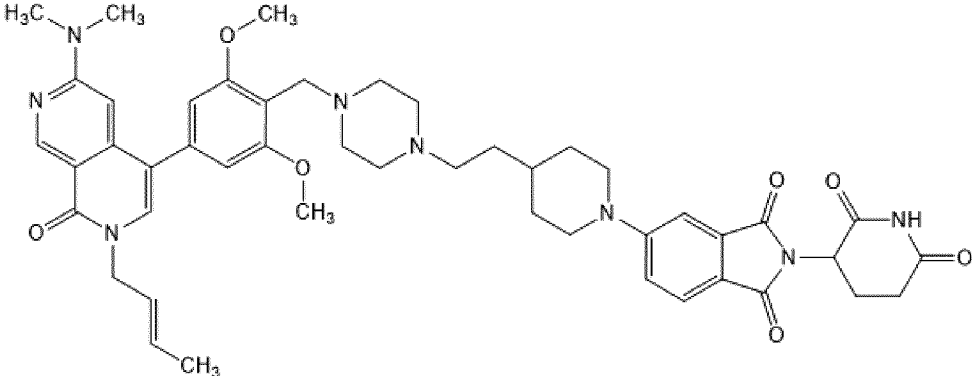
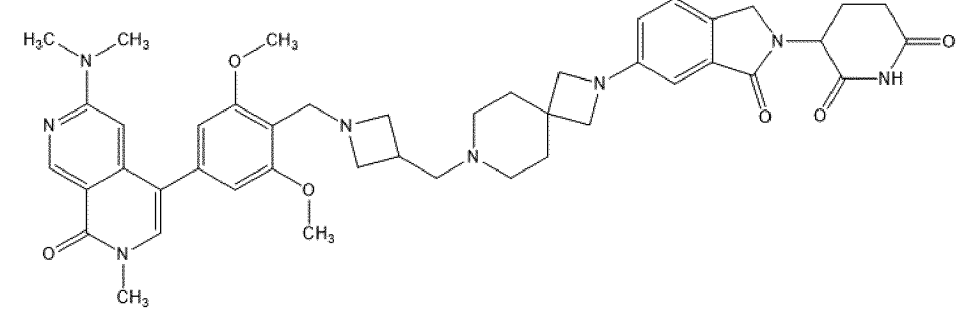
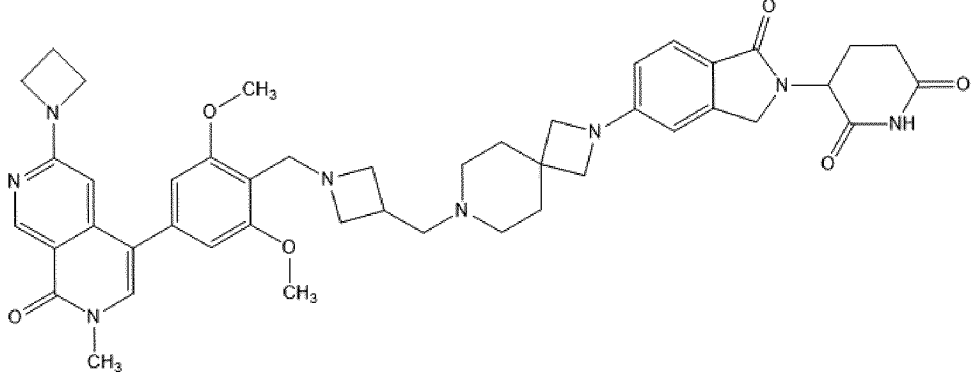
D130	 Chemical structure of D130: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,5-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperazine ring, which is linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodioxole ring, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.
D131	 Chemical structure of D131: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,5-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperazine ring, which is linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodioxole ring, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.
D132	 Chemical structure of D132: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,5-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperazine ring, which is linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodioxole ring, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.
D133	 Chemical structure of D133: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,5-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperazine ring, which is linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodioxole ring, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.

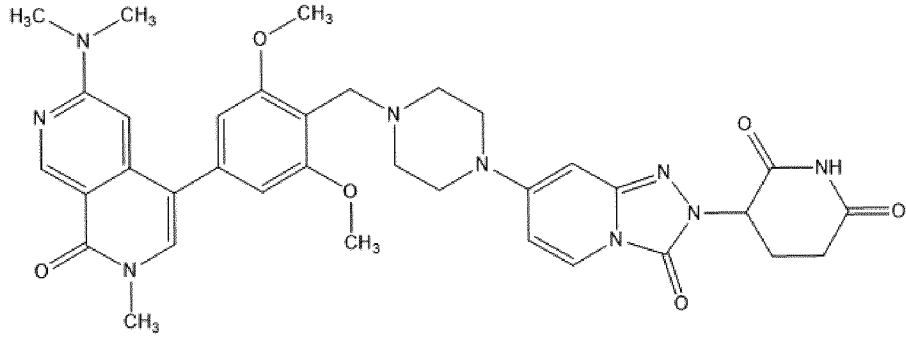
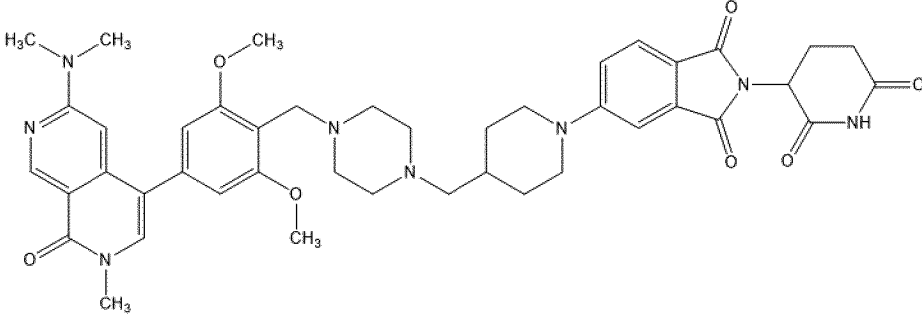
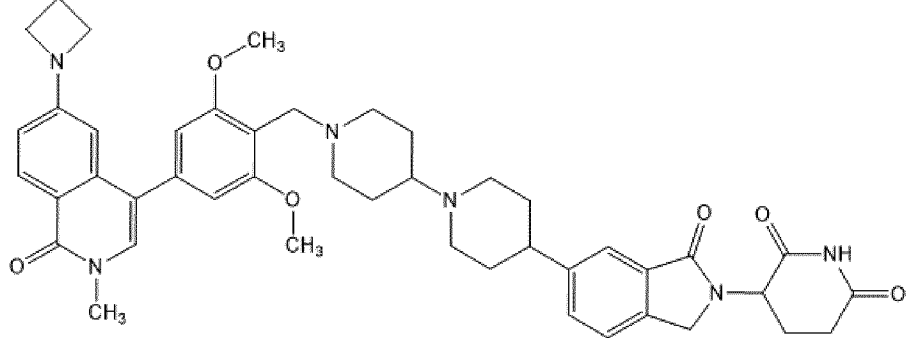
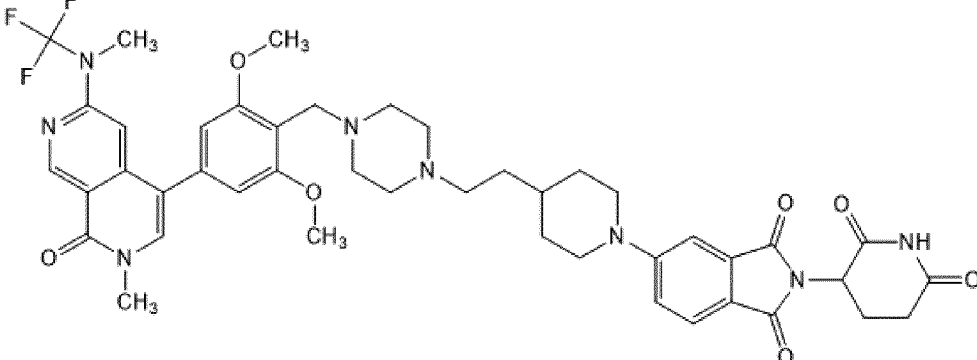
D134	 Chemical structure of D134: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) and a 2-allyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups (OCH_3) and a (2-((6-(1,3-dioxo-5,6-dihydro-2H-pyridin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl)methyl)piperidin-1-ylmethyl group.
D135	 Chemical structure of D135: Similar to D134, but the pyrimidine ring is substituted with a 2-allyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group instead of a dimethylamino group.
D136	 Chemical structure of D136: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 1-(azetidin-1-yl)-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group and a (2-((6-(1,3-dioxo-5,6-dihydro-2H-pyridin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl)methyl)piperidin-1-ylmethyl group.
D137	 Chemical structure of D137: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 1-(azetidin-1-yl)-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group and a (2-((6-(1,3-dioxo-5,6-dihydro-2H-pyridin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyridin-4-yl)methyl)piperidin-1-ylmethyl group.

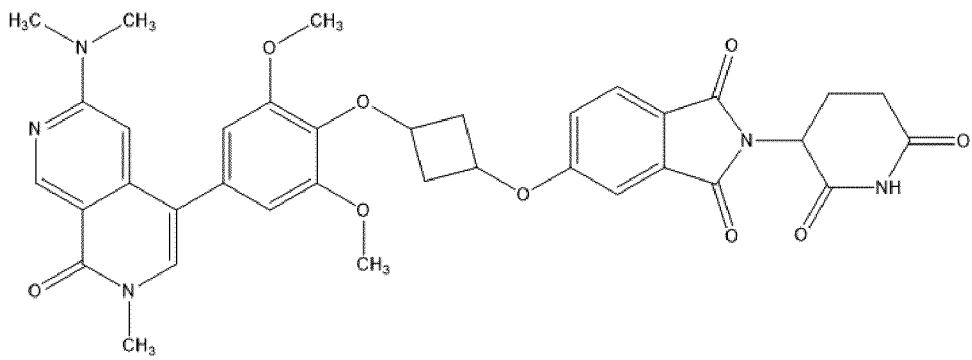
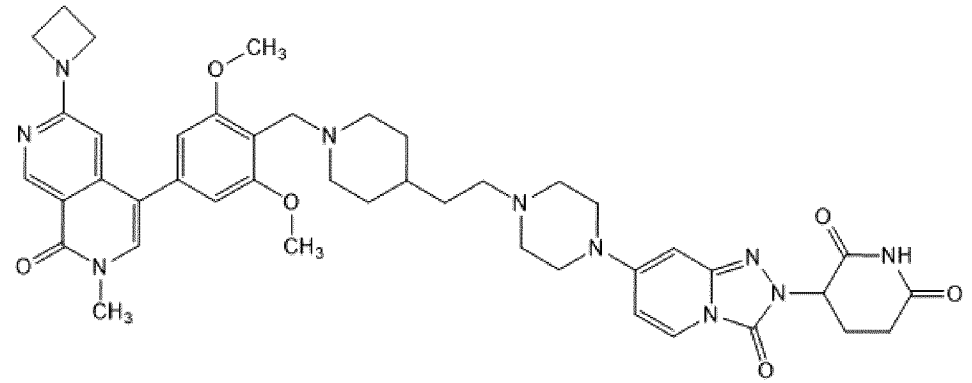
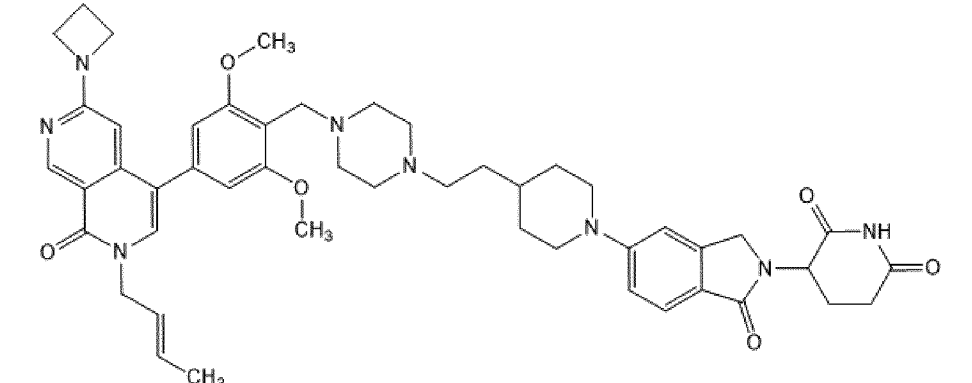
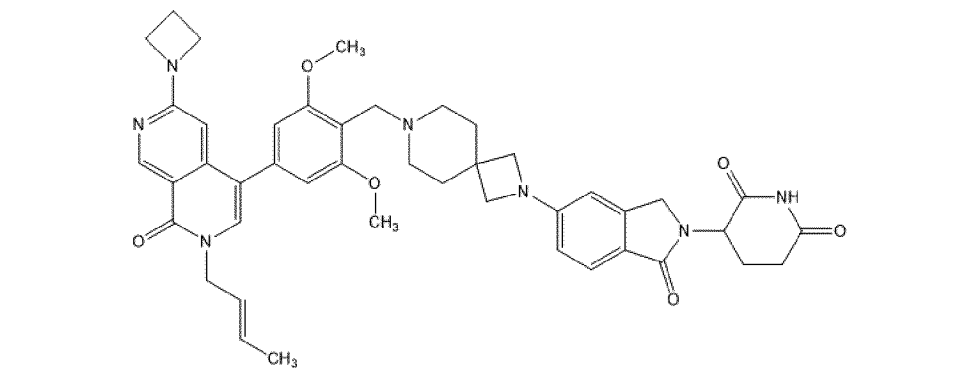
D138	 Chemical structure of D138: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 4-(4-methoxy-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)butyl chain, which is linked to a 6-membered lactam ring.
D139	 Chemical structure of D139: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 4-(4-methoxy-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)butyl chain, which is linked to a 6-membered lactam ring.
D140	 Chemical structure of D140: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3-chloro-5-methylphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 4-(4-methoxy-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)butyl chain, which is linked to a 6-membered lactam ring.
D141	 Chemical structure of D141: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 4-(4-methoxy-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)butyl chain, which is linked to a 6-membered lactam ring.

D142	 Chemical structure of D142: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring, which is linked via a methylene bridge to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring. This second piperidine ring is connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring, which is finally linked to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring. The molecule also includes a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring and a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring.
D143	 Chemical structure of D143: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring, which is linked via a methylene bridge to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring. This second piperidine ring is connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring, which is finally linked to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring. The molecule also includes a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring and a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring.
D144	 Chemical structure of D144: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring, which is linked via a methylene bridge to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring. This second piperidine ring is connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring, which is finally linked to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring. The molecule also includes a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring and a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring.
D145	 Chemical structure of D145: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring, which is linked via a methylene bridge to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring. This second piperidine ring is connected to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring, which is finally linked to a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring. The molecule also includes a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring and a 1,4-bis(methoxymethyl)piperidine ring.

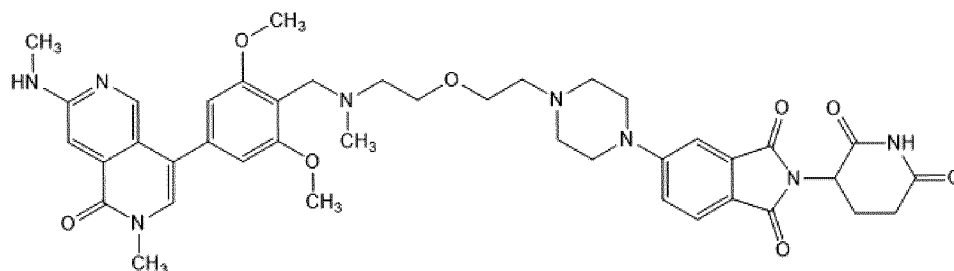
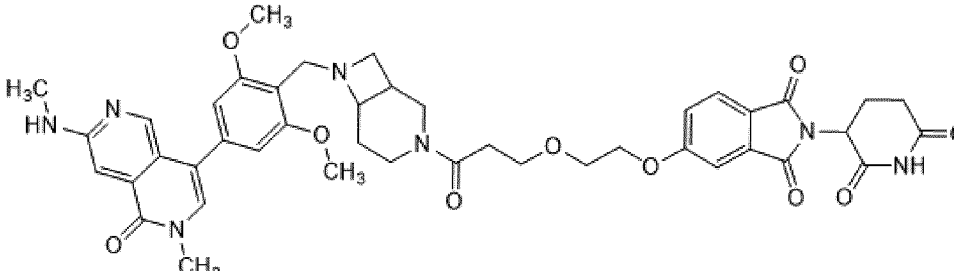
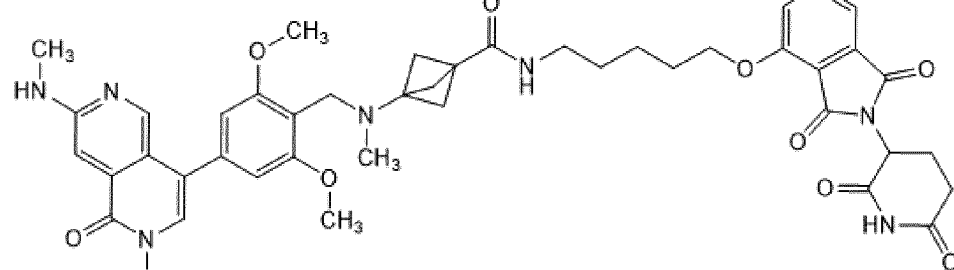
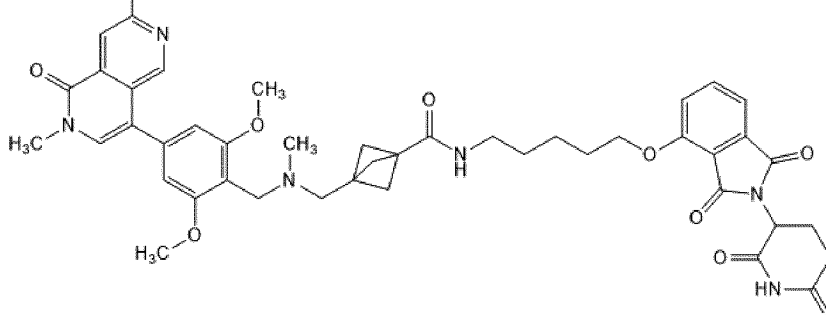
D146	<chem>CN1C=CC(=O)N(C1)c2cc(Cc3ccc(OC)c(OC)c3)cc(C4=CN(C5CCN5)C=C6C(=O)NCC6=O)cn2</chem>
D147	<chem>CN1C=CC(=O)N(C1)c2cc(Cc3ccc(OC)c(OC)c3)cc(C4=CN(C5CCN5)C=C6C(=O)NCC6=O)cn2</chem>
D148	<chem>CN1C=CC(=O)N(C1)c2cc(Cc3ccc(OC)c(OC)c3)cc(C4=CN(C5CCN5)C=C6C(=O)NCC6=O)cn2</chem>
D149	<chem>CN1C=CC(=O)N(C1)c2cc(Cc3ccc(OC)c(OC)c3)cc(C4=CN(C5CCN5)C=C6C(=O)NCC6=O)cn2</chem>

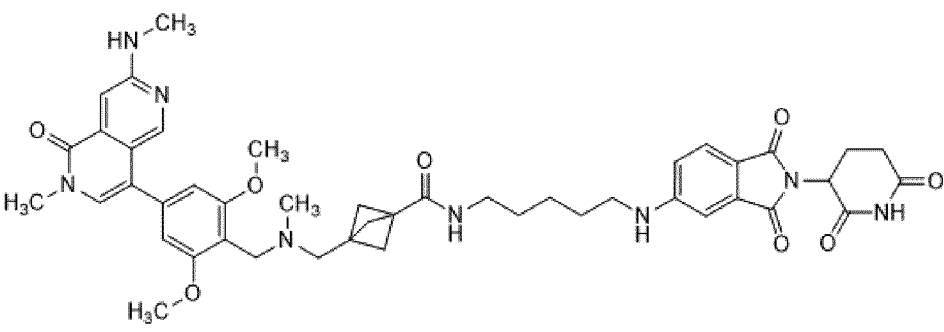
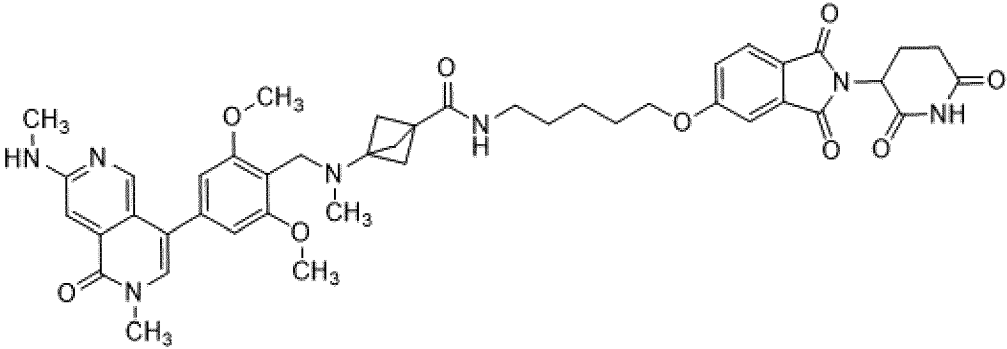
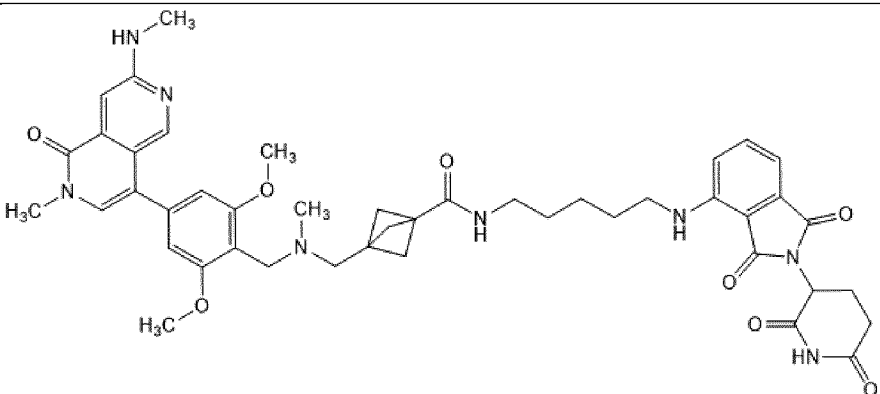
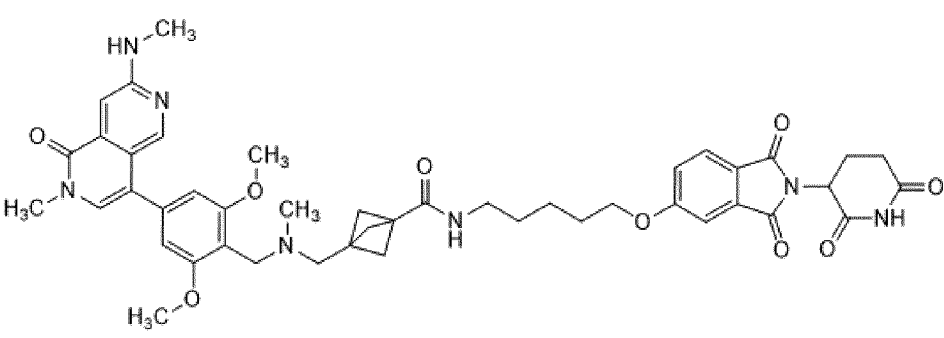
D150	 Chemical structure of D150: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 4-methoxyphenyl group, a 2-methoxyphenyl group, and a 1-methyl-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-3-yl group. The pyridine ring is also substituted with a 1-(4-(2,6-dioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)phenyl)piperidin-4-yl group. The piperidine ring is further substituted with a 1,1-difluoroethyl group.
D151	 Chemical structure of D151: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 4-methoxyphenyl group, a 2-methoxyphenyl group, and a 1-methyl-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-3-yl group. The pyridine ring is also substituted with a 1-(4-(2,6-dioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)phenyl)piperidin-4-yl group. The piperidine ring is further substituted with a 1,1-difluoroethyl group.
D152	 Chemical structure of D152: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 4-methoxyphenyl group, a 2-methoxyphenyl group, and a 1-methyl-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-3-yl group. The pyridine ring is also substituted with a 1-(4-(2,6-dioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)phenyl)piperidin-4-yl group. The piperidine ring is further substituted with a 1,1-difluoroethyl group.
D153	 Chemical structure of D153: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 4-methoxyphenyl group, a 2-methoxyphenyl group, and a 1-methyl-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-3-yl group. The pyridine ring is also substituted with a 1-(4-(2,6-dioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)phenyl)piperidin-4-yl group. The piperidine ring is further substituted with a 1,1-difluoroethyl group.

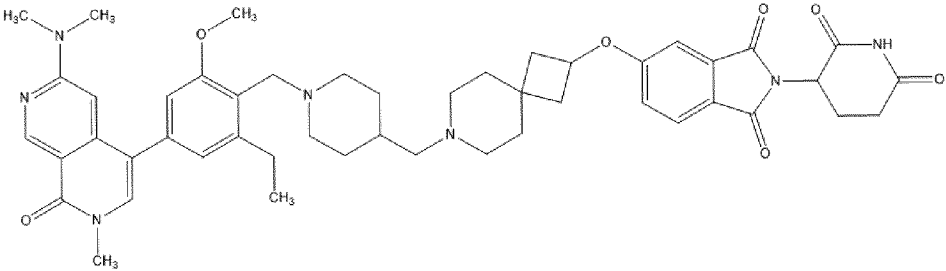
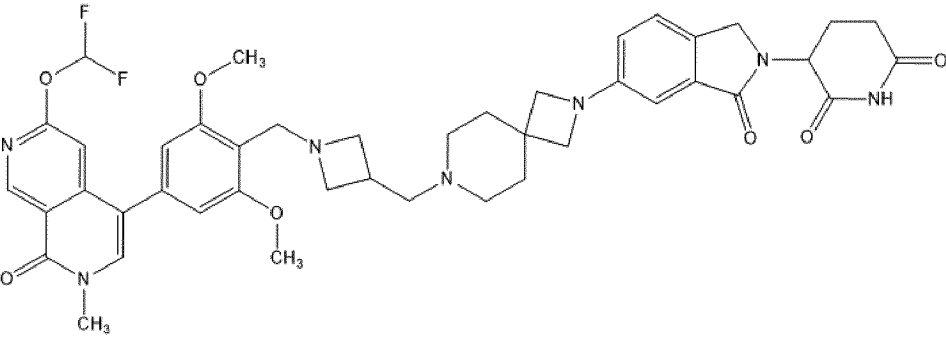
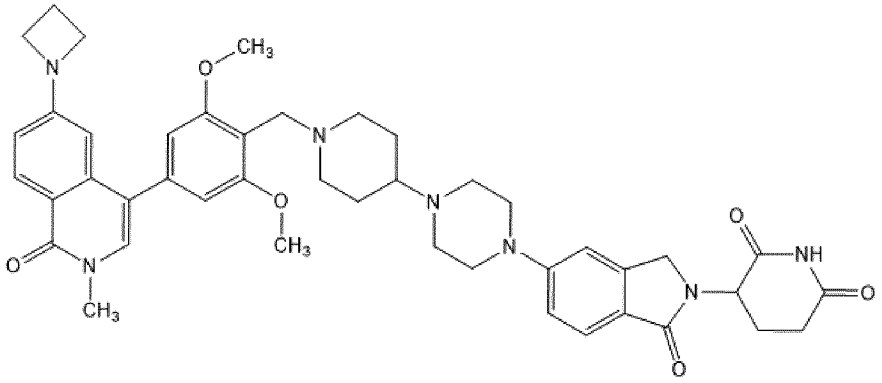
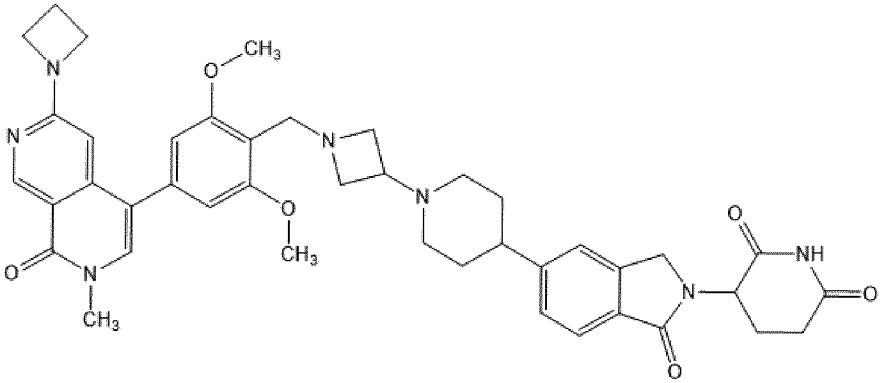
D154	 Chemical structure of D154: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected at the 5-position to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected at the 1-position to a piperazine ring. The piperazine ring is connected at its other nitrogen to a 1,2,4-triazole ring, which is in turn connected to a 2,6-pyridinedione ring.
D155	 Chemical structure of D155: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected at the 5-position to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected at the 1-position to a piperazine ring. The piperazine ring is connected at its other nitrogen to a 1,4-bis(piperidin-1-yl)butane chain, which is further connected to a 1,2,4-triazole ring, which is in turn connected to a 2,6-pyridinedione ring.
D156	 Chemical structure of D156: A complex molecule featuring a 4-(azetidin-1-yl)-6-methyl-2-pyrimidinone ring connected at the 5-position to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected at the 1-position to a piperazine ring. The piperazine ring is connected at its other nitrogen to a 1,4-bis(piperidin-1-yl)butane chain, which is further connected to a 1,2,4-triazole ring, which is in turn connected to a 2,6-pyridinedione ring.
D157	 Chemical structure of D157: A complex molecule featuring a 4-(difluoromethyl)-6-methyl-2-pyrimidinone ring connected at the 5-position to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected at the 1-position to a piperazine ring. The piperazine ring is connected at its other nitrogen to a 1,4-bis(piperidin-1-yl)butane chain, which is further connected to a 1,2,4-triazole ring, which is in turn connected to a 2,6-pyridinedione ring.

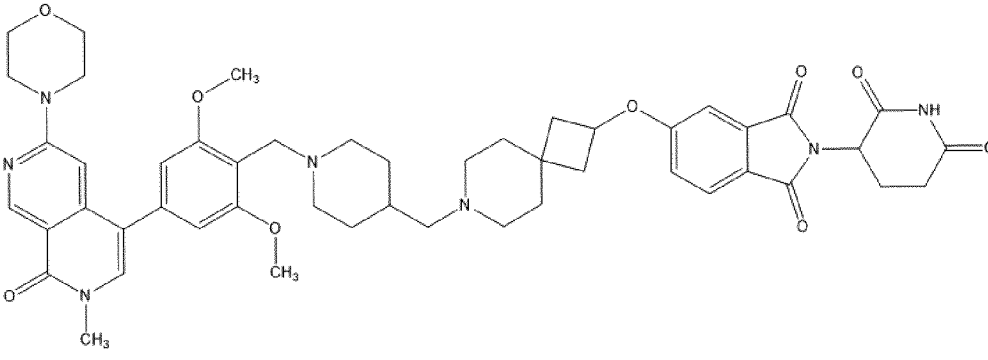
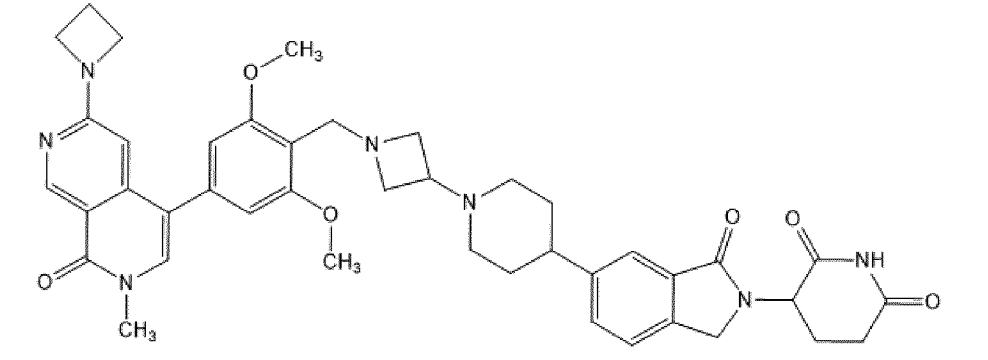
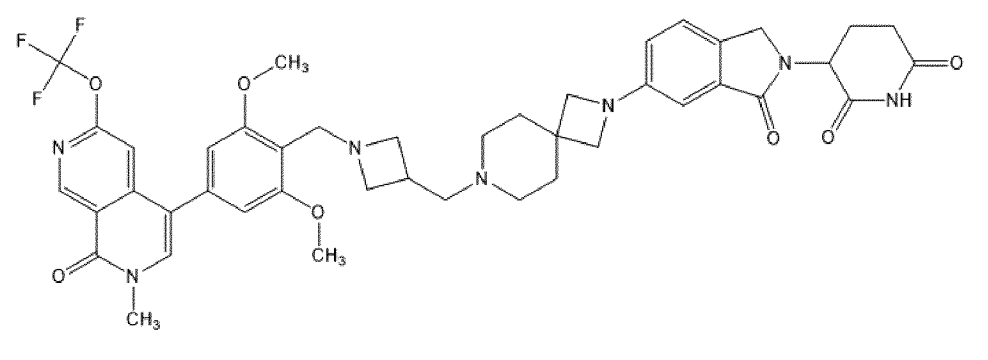
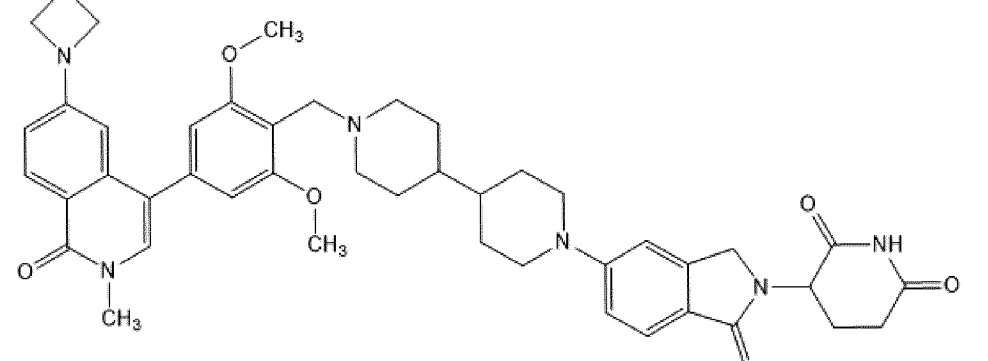
D158	 Chemical structure of D158: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl group connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is linked via an ether bridge to a cyclobutane ring, which is further connected to another ether bridge leading to a benzimidazole-2,5-dione system. The benzimidazole is substituted with a 2,6-pyridinedione (phthalimide) moiety.
D159	 Chemical structure of D159: A complex molecule featuring a 4-(azetidin-1-yl)-6-methyl-2-pyrimidinyl group connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is linked via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected to a 1,4-bis(piperidin-1-yl)butane chain. The terminal piperidine is linked to a benzimidazole-2,5-dione system, which is substituted with a 2,6-pyridinedione (phthalimide) moiety.
D160	 Chemical structure of D160: A complex molecule featuring a 4-(azetidin-1-yl)-6-methyl-2-pyrimidinyl group connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is linked via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected to a 1,4-bis(piperidin-1-yl)butane chain. The terminal piperidine is linked to a benzimidazole-2,5-dione system, which is substituted with a 2,6-pyridinedione (phthalimide) moiety. The pyrimidine ring also has a 2-allyl substituent.
D161	 Chemical structure of D161: A complex molecule featuring a 4-(azetidin-1-yl)-6-methyl-2-pyrimidinyl group connected to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is linked via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected to a 1,4-bis(piperidin-1-yl)butane chain. The terminal piperidine is linked to a benzimidazole-2,5-dione system, which is substituted with a 2,6-pyridinedione (phthalimide) moiety. The pyrimidine ring also has a 2-allyl substituent.

[illegible]

D166	 Chemical structure of D166: A complex molecule featuring a 4-methylamino-6-methyl-2-pyridinyl group connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-2-(2-methoxyethoxy)ethylpiperazine moiety, which is linked via an ether bridge to a 4-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)phenyl group.
D167	 Chemical structure of D167: A complex molecule featuring a 4-methylamino-6-methyl-2-pyridinyl group connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-2-(2-methoxyethoxy)ethylpiperazine moiety, which is linked via an ether bridge to a 4-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)phenyl group.
D168	 Chemical structure of D168: A complex molecule featuring a 4-methylamino-6-methyl-2-pyridinyl group connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-2-(2-methoxyethoxy)ethylpiperazine moiety, which is linked via an ether bridge to a 4-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)phenyl group.
D169	 Chemical structure of D169: A complex molecule featuring a 4-methylamino-6-methyl-2-pyridinyl group connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-2-(2-methoxyethoxy)ethylpiperazine moiety, which is linked via an ether bridge to a 4-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)phenyl group.

D170	 Chemical structure of D170: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methylamino group (HN-CH₃) and a methyl group (H₃C-N). This pyridine is linked to a benzene ring, which is further substituted with a methoxy group (H₃C-O) and a dimethylamino group (N(CH₃)₂). The benzene ring is connected to a cyclobutane ring, which is linked to a long chain containing an amide group (NH) and a terminal amine group (NH). The terminal amine is connected to a benzimidazole system, which is further substituted with a methyl group (H₃C-N) and a methyl group (H₃C-O).
D171	 Chemical structure of D171: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methylamino group (HN-CH₃) and a methyl group (CH₃). This pyridine is linked to a benzene ring, which is further substituted with a methoxy group (O-CH₃) and a dimethylamino group (N(CH₃)₂). The benzene ring is connected to a cyclobutane ring, which is linked to a long chain containing an amide group (NH) and a terminal amine group (NH). The terminal amine is connected to a benzimidazole system, which is further substituted with a methyl group (H₃C-N) and a methyl group (H₃C-O).
D172	 Chemical structure of D172: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methylamino group (HN-CH₃) and a methyl group (H₃C-N). This pyridine is linked to a benzene ring, which is further substituted with a methoxy group (H₃C-O) and a dimethylamino group (N(CH₃)₂). The benzene ring is connected to a cyclobutane ring, which is linked to a long chain containing an amide group (NH) and a terminal amine group (NH). The terminal amine is connected to a benzimidazole system, which is further substituted with a methyl group (H₃C-N) and a methyl group (H₃C-O).
D173	 Chemical structure of D173: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methylamino group (HN-CH₃) and a methyl group (H₃C-N). This pyridine is linked to a benzene ring, which is further substituted with a methoxy group (H₃C-O) and a dimethylamino group (N(CH₃)₂). The benzene ring is connected to a cyclobutane ring, which is linked to a long chain containing an amide group (NH) and a terminal amine group (NH). The terminal amine is connected to a benzimidazole system, which is further substituted with a methyl group (H₃C-N) and a methyl group (H₃C-O).

D174	 Chemical structure of D174: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 2-methoxy-4-methylphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1,4-bis(piperidin-2-ylmethyl)piperidine system, which is linked via an ether bridge to a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5(1H)-one system, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.
D175	 Chemical structure of D175: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 2-methoxy-4-(difluoromethoxy)phenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1,4-bis(azetidin-2-ylmethyl)piperidine system, which is linked to a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5(1H)-one system, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.
D176	 Chemical structure of D176: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 2-methoxy-4-(methoxymethyl)phenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1,4-bis(piperidin-2-ylmethyl)piperidine system, which is linked to a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5(1H)-one system, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.
D177	 Chemical structure of D177: A complex molecule featuring a 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone ring connected to a 2-methoxy-4-(methoxymethyl)phenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1,4-bis(azetidin-2-ylmethyl)piperidine system, which is linked to a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5(1H)-one system, and finally to a 2,6-pyridinedione ring.

D178	 Chemical structure of D178: A complex molecule featuring a 6-methyl-4-morpholin-4-yl-2-pyridinecarboxamide core. This core is linked via a biphenyl system to a 3,5-dimethoxyphenyl group. The 3,5-dimethoxyphenyl group is further connected to a 1,4-bis(piperidin-1-yl)butane chain, which is then linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodiazepine-2-carboxamide moiety.
D179	 Chemical structure of D179: A complex molecule featuring a 6-methyl-4-(azetidin-1-yl)-2-pyridinecarboxamide core. This core is linked via a biphenyl system to a 3,5-dimethoxyphenyl group. The 3,5-dimethoxyphenyl group is further connected to a 1,4-bis(piperidin-1-yl)butane chain, which is then linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodiazepine-2-carboxamide moiety.
D180	 Chemical structure of D180: A complex molecule featuring a 6-(trifluoromethoxy)-4-(trifluoromethyl)-2-pyridinecarboxamide core. This core is linked via a biphenyl system to a 3,5-dimethoxyphenyl group. The 3,5-dimethoxyphenyl group is further connected to a 1,4-bis(piperidin-1-yl)butane chain, which is then linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodiazepine-2-carboxamide moiety.
D181	 Chemical structure of D181: A complex molecule featuring a 6-(azetidin-1-yl)-4-methyl-2-pyridinecarboxamide core. This core is linked via a biphenyl system to a 3,5-dimethoxyphenyl group. The 3,5-dimethoxyphenyl group is further connected to a 1,4-bis(piperidin-1-yl)butane chain, which is then linked to a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzodiazepine-2-carboxamide moiety.

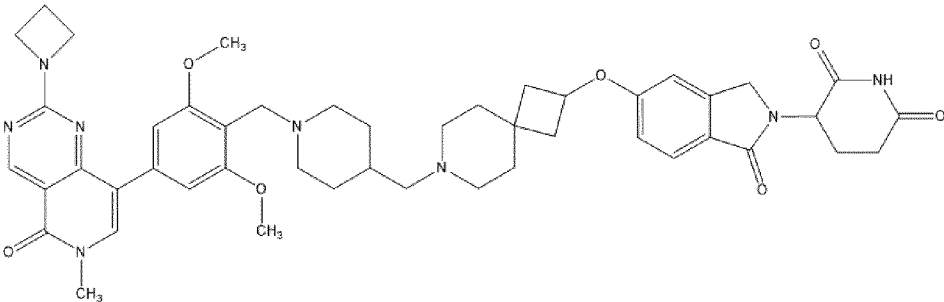
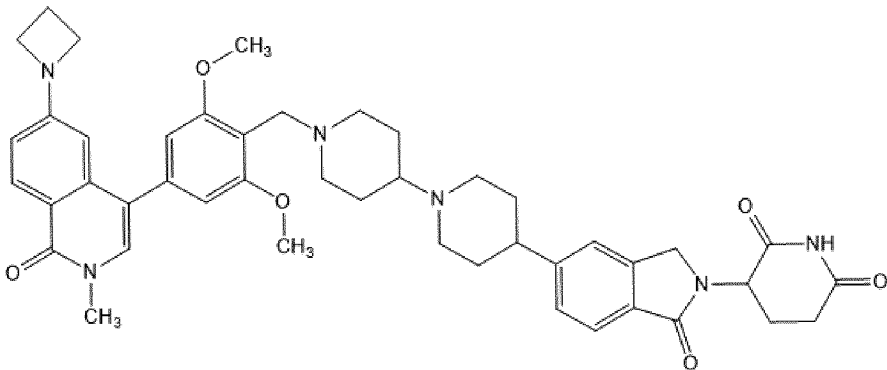
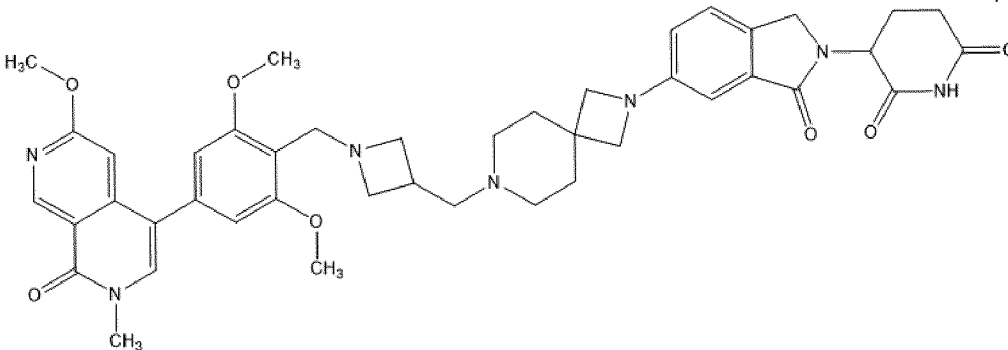
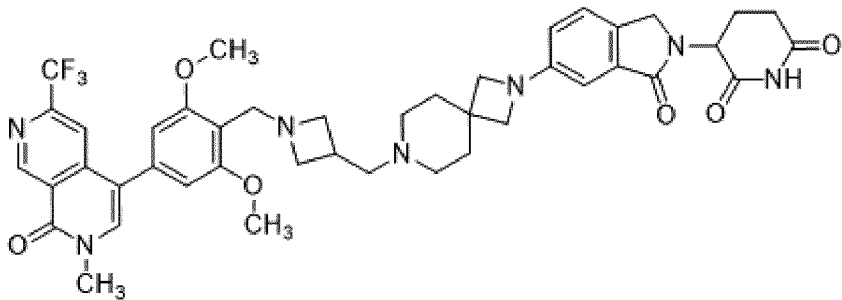
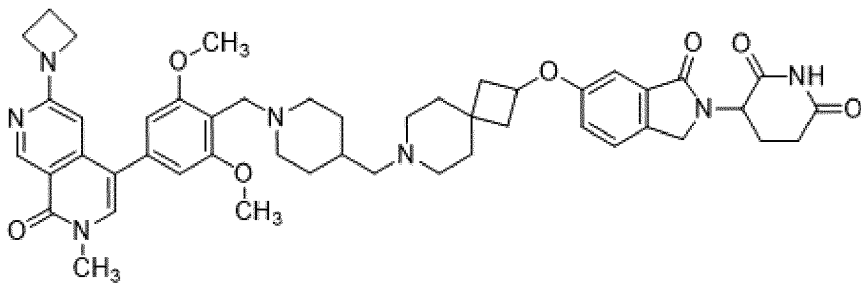
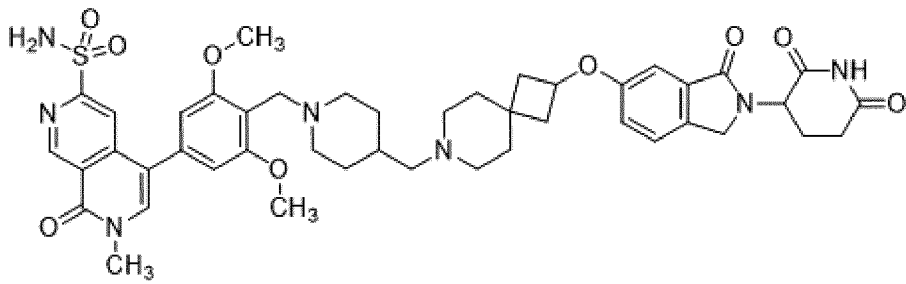
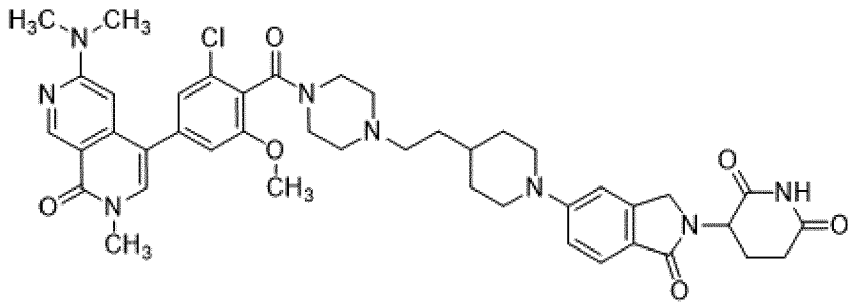
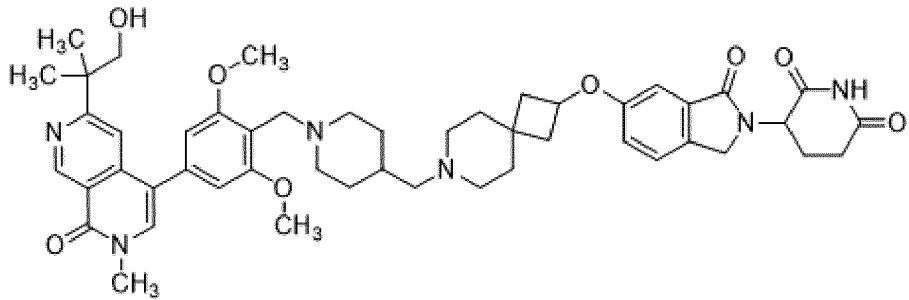
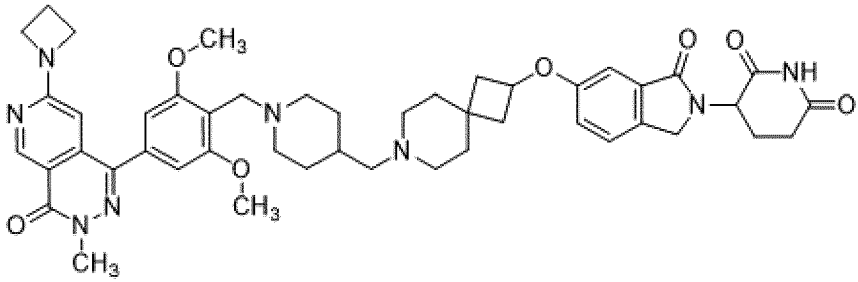
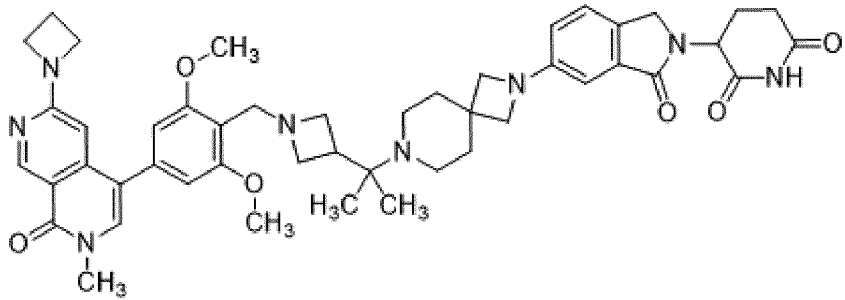
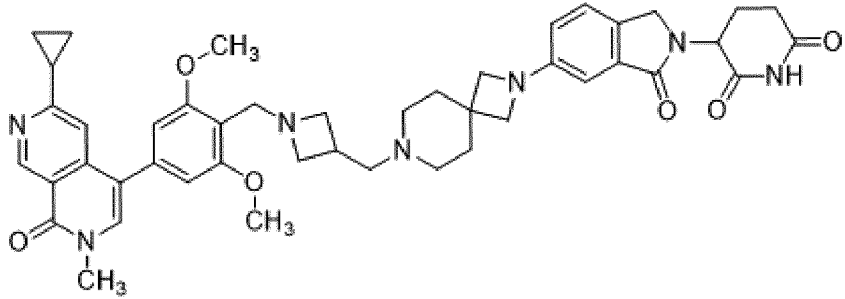
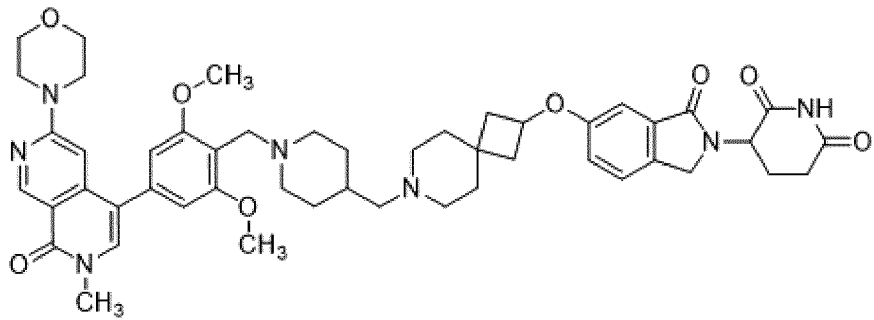
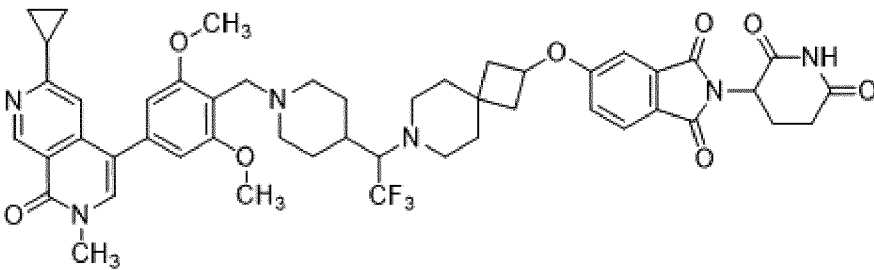
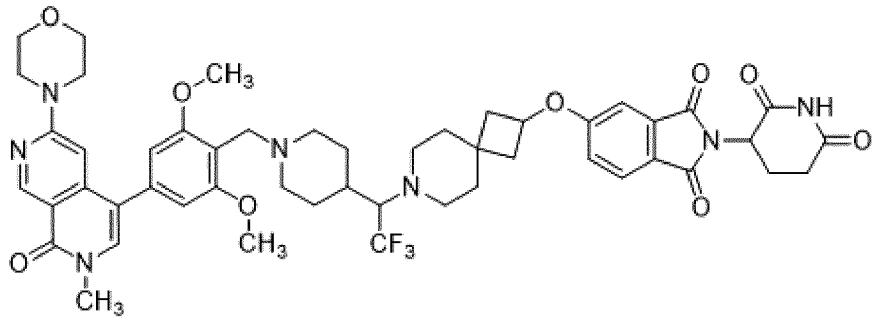
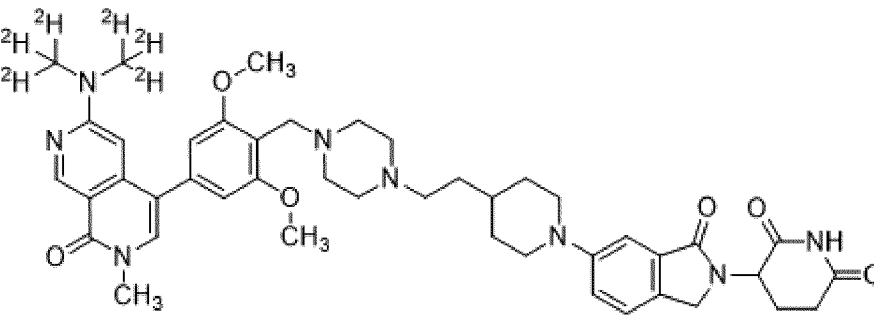
D182	
D183	
D184	

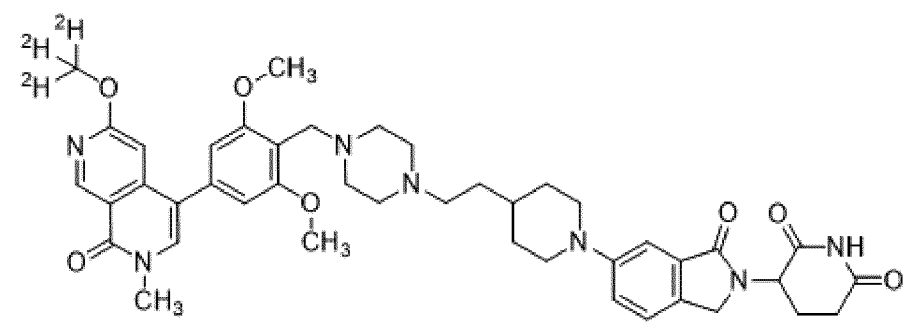
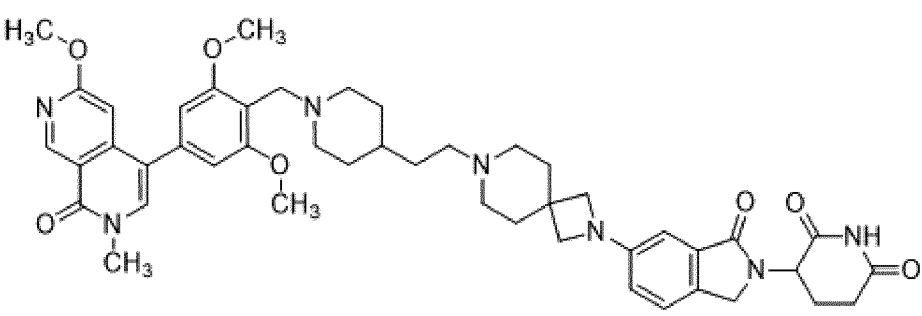
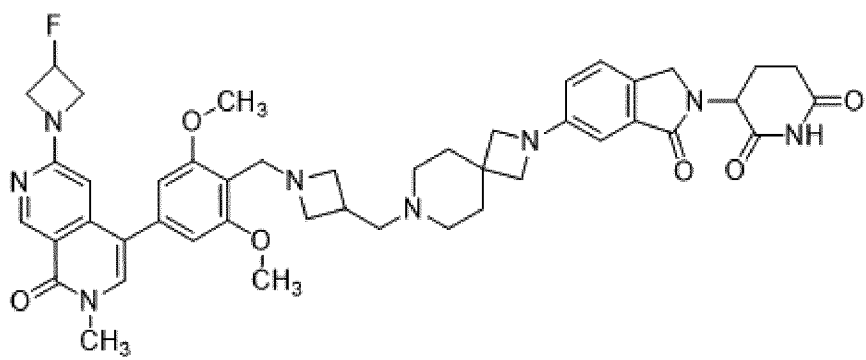
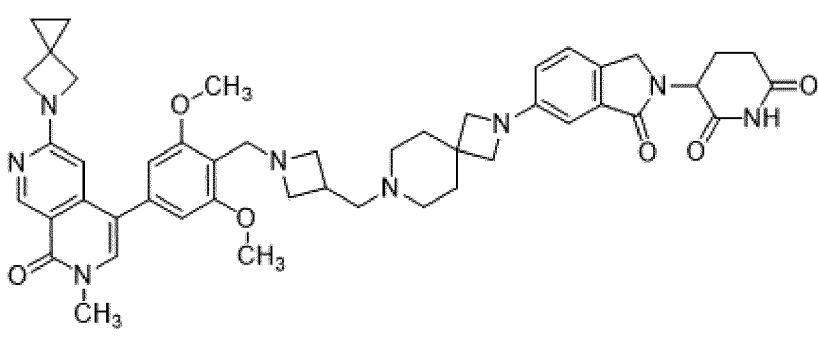
Таблица 2С. Соединения D185-D316 по данному описанию

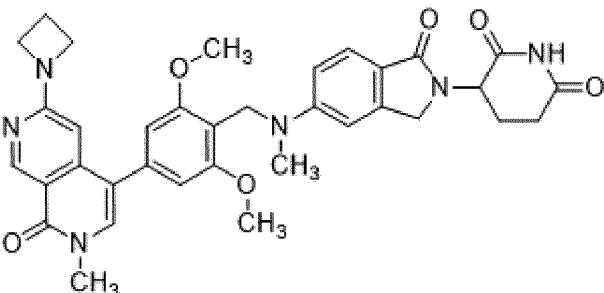
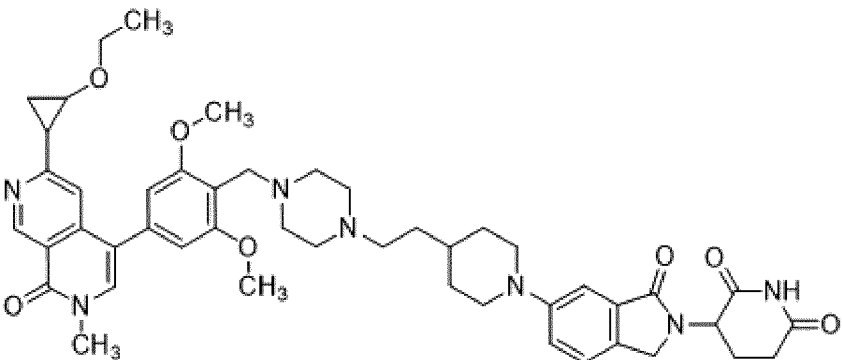
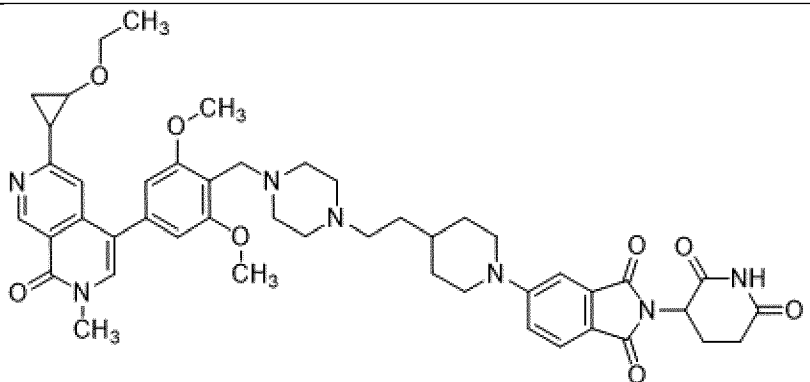
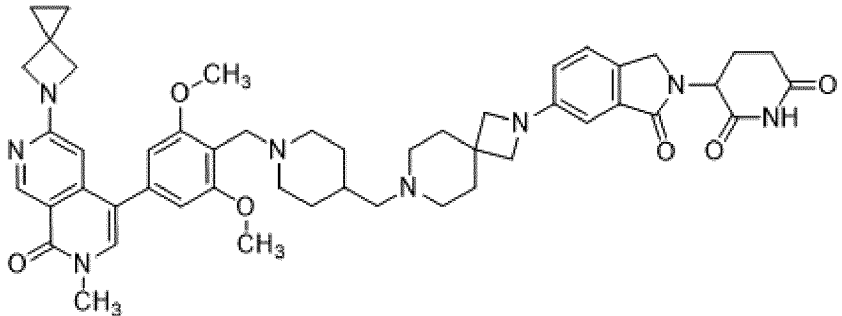
Соединение №	Структура
D185	

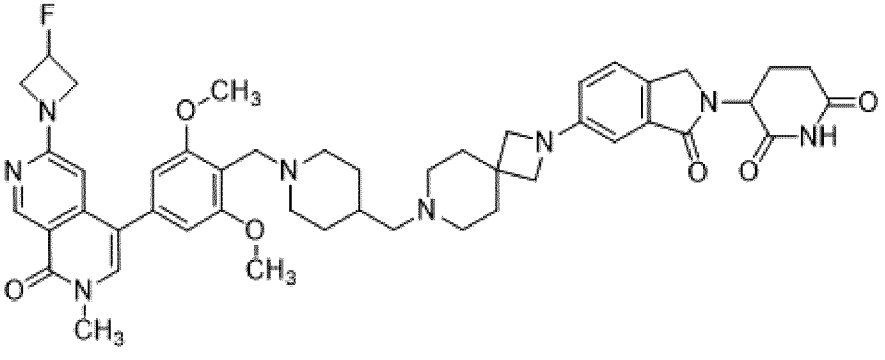
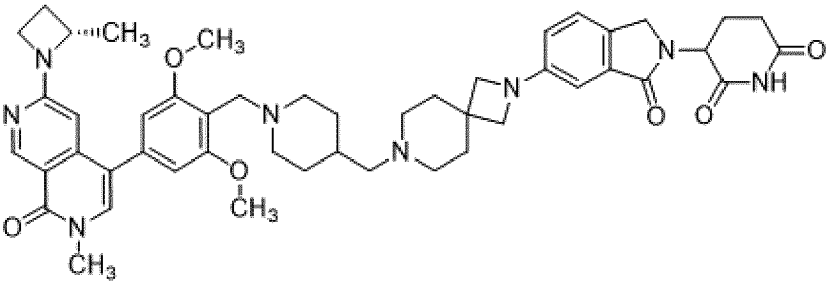
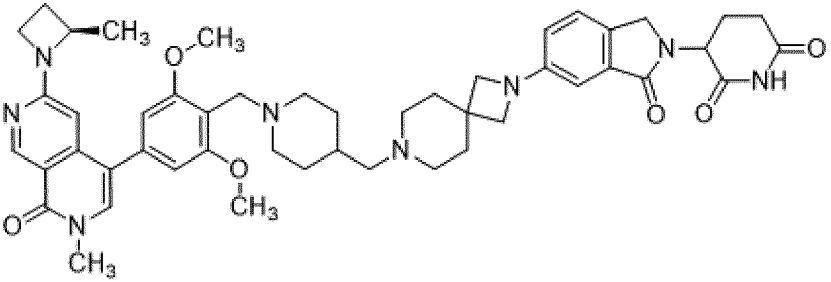
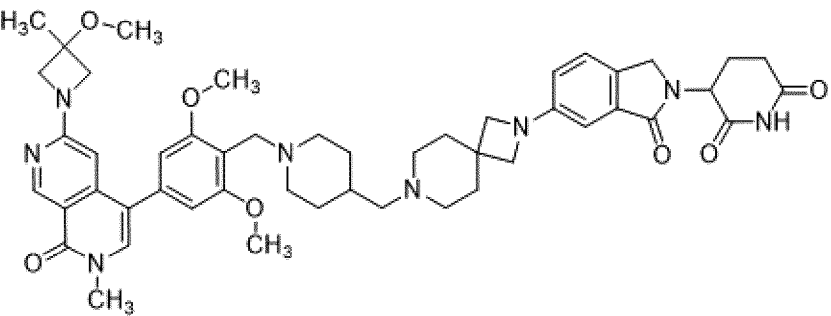
D186	 Chemical structure of D186: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) and a methyl group (CH₃). This pyridine is linked to a benzene ring which has two methoxy groups (OCH₃). The benzene ring is further connected to a pyrrolidine ring, which is linked to a piperidine ring. The piperidine ring is connected to a bicyclic system (piperidine-fused cyclobutane), which is linked to an indole ring. The indole ring is connected to a six-membered lactam ring (piperidin-2-one).
D187	 Chemical structure of D187: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group (CH₃). This pyridine is linked to a benzene ring which has two methoxy groups (OCH₃). The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (piperidine-fused cyclobutane). The bicyclic system is linked to an indole ring, which is connected to a six-membered lactam ring (piperidin-2-one).
D188	 Chemical structure of D188: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a sulfonamide group (H₂N-SO₂-) and a methyl group (CH₃). This pyridine is linked to a benzene ring which has two methoxy groups (OCH₃). The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (piperidine-fused cyclobutane). The bicyclic system is linked to an indole ring, which is connected to a six-membered lactam ring (piperidin-2-one).
D189	 Chemical structure of D189: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group (H₃C-N-CH₃) and a methyl group (CH₃). This pyridine is linked to a benzene ring which has a chlorine atom (Cl) and a methoxy group (OCH₃). The benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a piperidine ring. The piperidine ring is connected to an indole ring, which is connected to a six-membered lactam ring (piperidin-2-one).

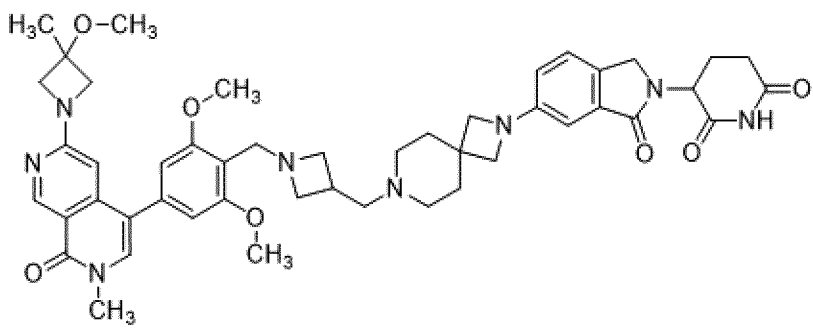
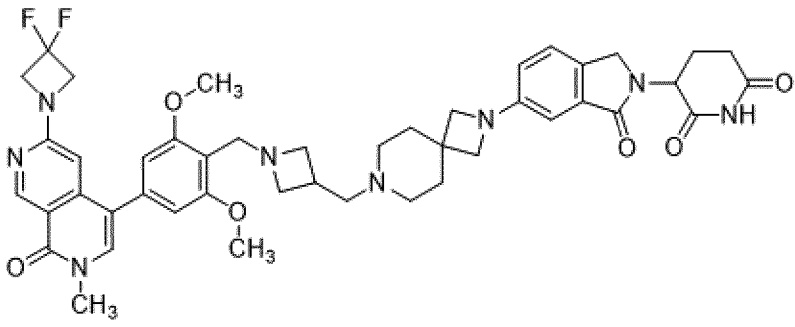
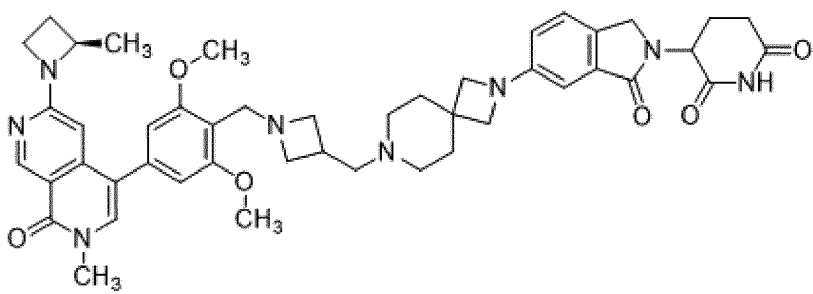
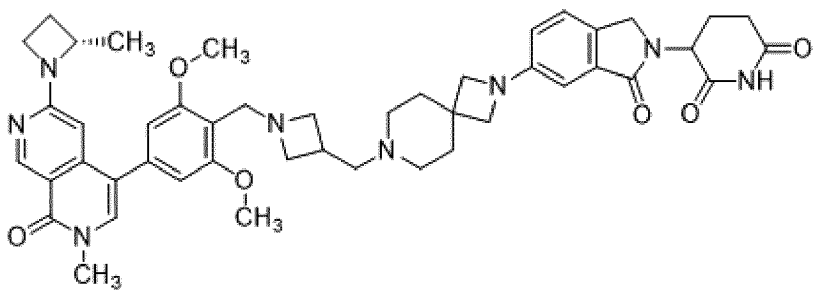
D190	 Chemical structure of D190: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 2-hydroxypropan-2-yl group, a methyl group, and a methylcarbamoyl group. This pyridine is linked via a biaryl system to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to another piperidine ring, which is then connected to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is linked to an indole ring, which is finally connected to a piperidine ring with a carbonyl group.
D191	 Chemical structure of D191: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 1-azetidinyl group, a methyl group, and a methylcarbamoyl group. This pyridine is linked via a biaryl system to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to another piperidine ring, which is then connected to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is linked to an indole ring, which is finally connected to a piperidine ring with a carbonyl group.
D192	 Chemical structure of D192: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 1-azetidinyl group, a methyl group, and a methylcarbamoyl group. This pyridine is linked via a biaryl system to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to another piperidine ring, which is then connected to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is linked to an indole ring, which is finally connected to a piperidine ring with a carbonyl group.
D193	 Chemical structure of D193: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group, a methyl group, and a methylcarbamoyl group. This pyridine is linked via a biaryl system to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to another piperidine ring, which is then connected to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is linked to an indole ring, which is finally connected to a piperidine ring with a carbonyl group.

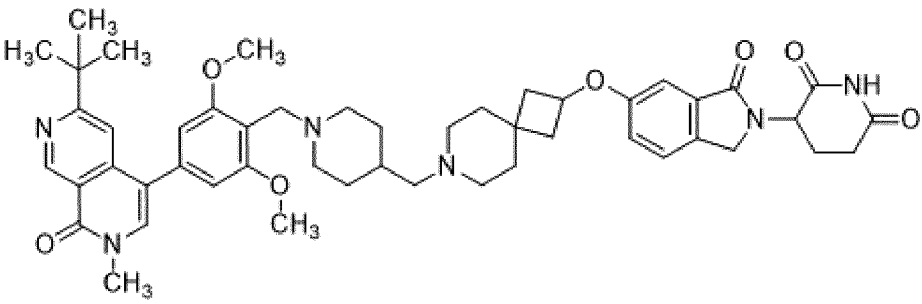
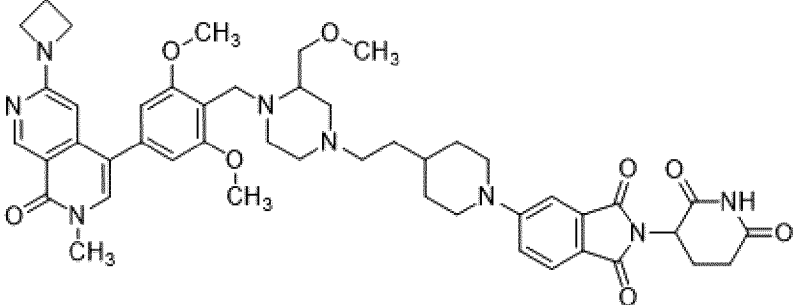
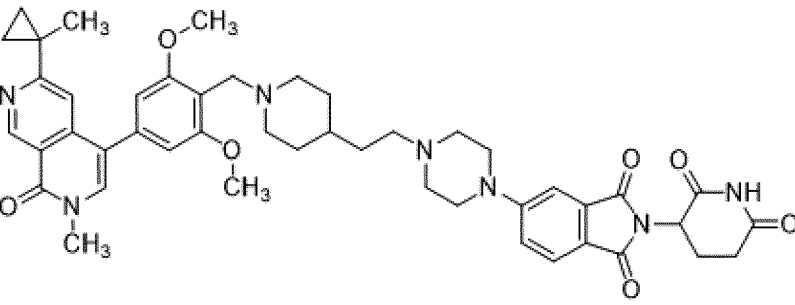
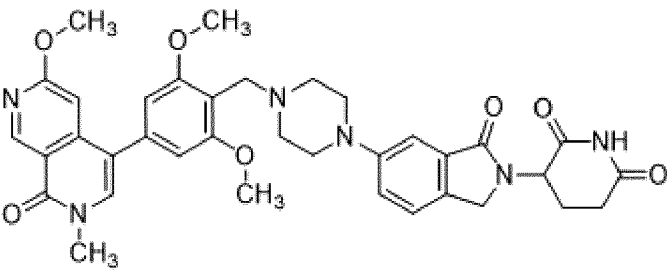
D194	 Chemical structure of D194: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a morpholine group, a methyl group, and a pyrazole ring. The pyrazole ring is further substituted with a methoxy group and a piperidine ring. The piperidine ring is connected to a cyclobutane ring, which is linked to a benzimidazole system. The benzimidazole system is substituted with a morpholine group and a pyrazole ring.
D195	 Chemical structure of D195: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group, a methyl group, and a pyrazole ring. The pyrazole ring is further substituted with a methoxy group and a piperidine ring. The piperidine ring is connected to a cyclobutane ring, which is linked to a benzimidazole system. The benzimidazole system is substituted with a morpholine group and a pyrazole ring.
D196	 Chemical structure of D196: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a morpholine group, a methyl group, and a pyrazole ring. The pyrazole ring is further substituted with a methoxy group and a piperidine ring. The piperidine ring is connected to a cyclobutane ring, which is linked to a benzimidazole system. The benzimidazole system is substituted with a morpholine group and a pyrazole ring.
D197	 Chemical structure of D197: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a morpholine group, a methyl group, and a pyrazole ring. The pyrazole ring is further substituted with a methoxy group and a piperidine ring. The piperidine ring is connected to a cyclobutane ring, which is linked to a benzimidazole system. The benzimidazole system is substituted with a morpholine group and a pyrazole ring.

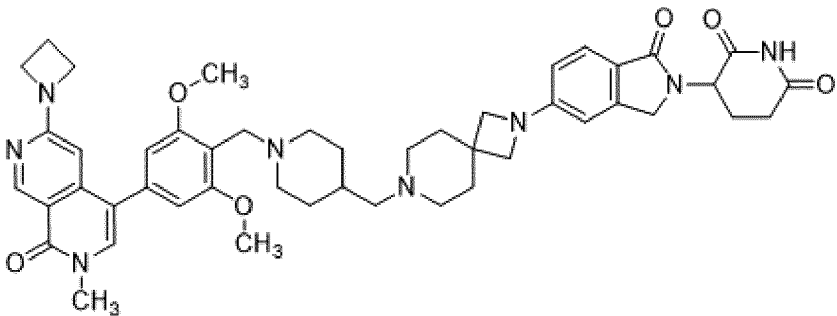
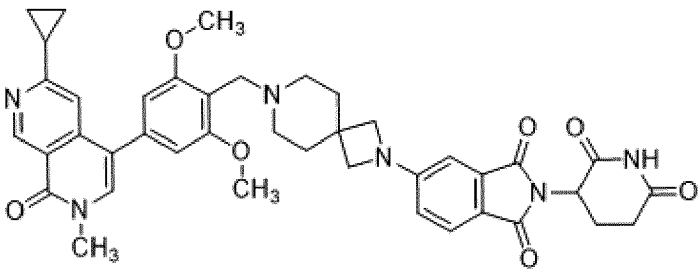
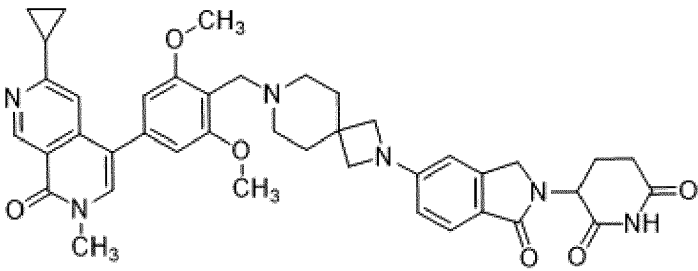
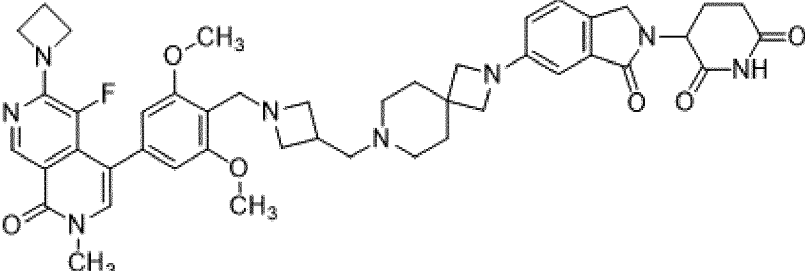
D198	 Chemical structure of D198: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, linked to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a cyclohexane ring, and finally to an indole ring system fused to a six-membered lactam ring. The pyridine ring also has a tert-butyl group labeled with ^2H isotopes.
D199	 Chemical structure of D199: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, linked to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a cyclohexane ring, and finally to an indole ring system fused to a six-membered lactam ring.
D200	 Chemical structure of D200: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, linked to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a cyclohexane ring, and finally to an indole ring system fused to a six-membered lactam ring. The pyridine ring also has a fluorine atom.
D201	 Chemical structure of D201: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, linked to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a cyclohexane ring, and finally to an indole ring system fused to a six-membered lactam ring. The pyridine ring also has a fluorine atom.

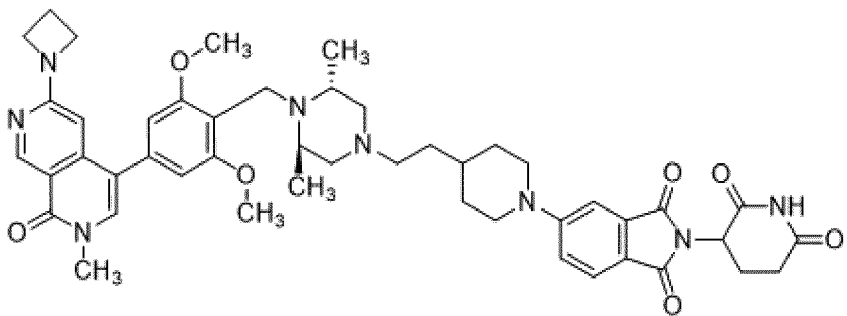
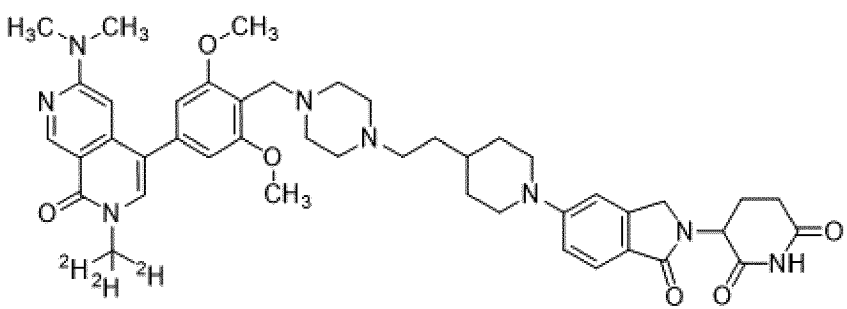
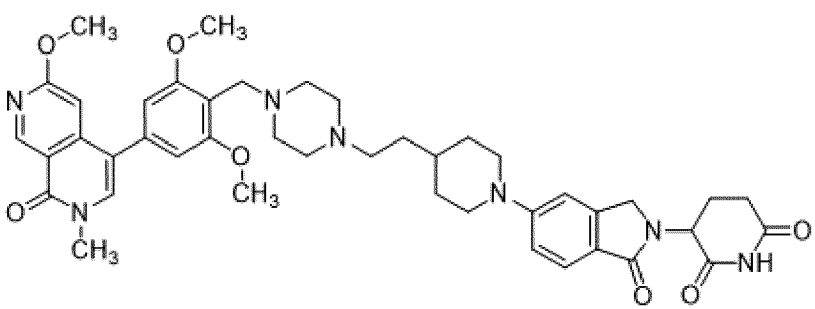
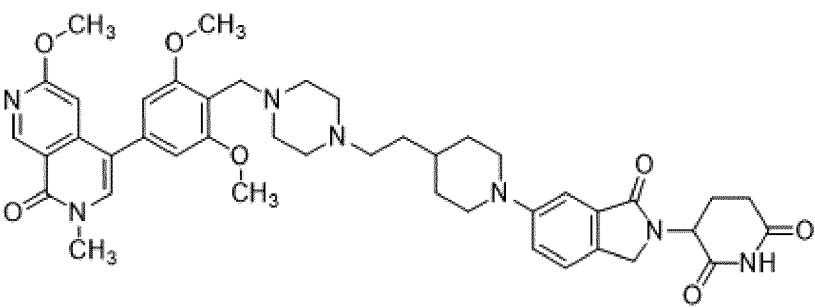
D202	 Chemical structure of D202: A pyridine ring substituted with a 4-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-yl group, a 4-(4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-yl group, and a 4-(4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-yl group. The pyridine ring is also substituted with a 4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl group.
D203	 Chemical structure of D203: A pyridine ring substituted with a 4-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-yl group, a 4-(4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-yl group, and a 4-(4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-yl group. The pyridine ring is also substituted with a 4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl group.
D204	 Chemical structure of D204: A pyridine ring substituted with a 4-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-yl group, a 4-(4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-yl group, and a 4-(4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-yl group. The pyridine ring is also substituted with a 4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl group.
D205	 Chemical structure of D205: A pyridine ring substituted with a 4-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-yl group, a 4-(4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-yl group, and a 4-(4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-yl group. The pyridine ring is also substituted with a 4-methoxy-2-((dimethylamino)methyl)-6-methoxyphenyl group.

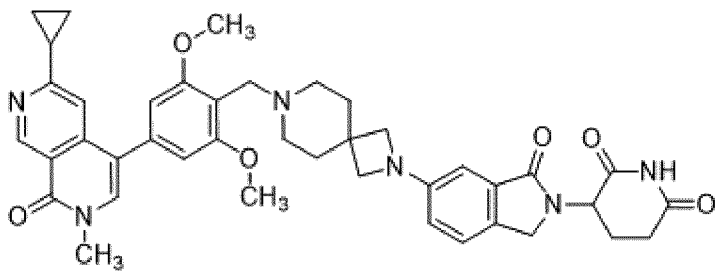
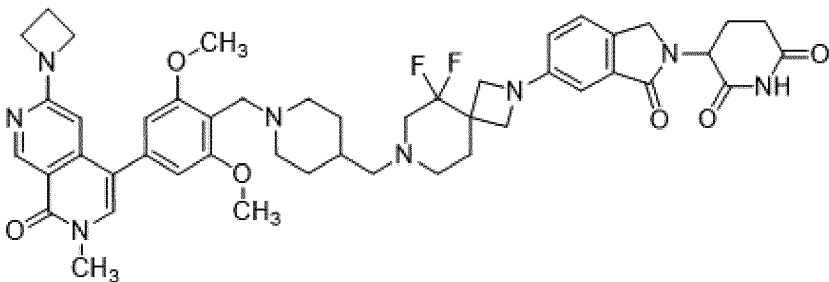
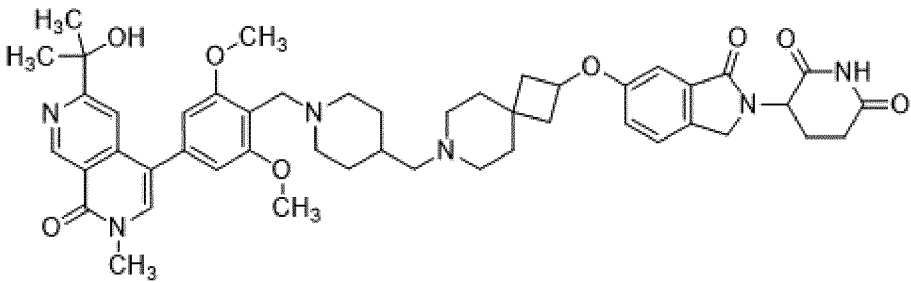
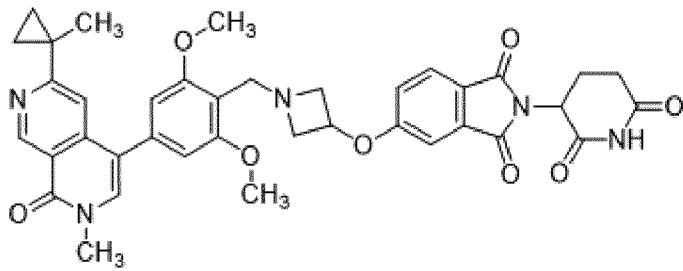
D206	
D207	
D208	
D209	

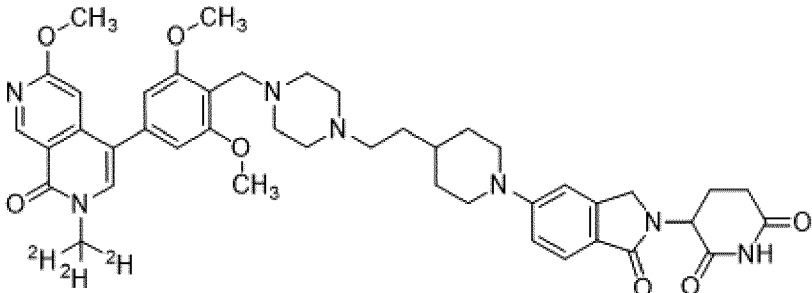
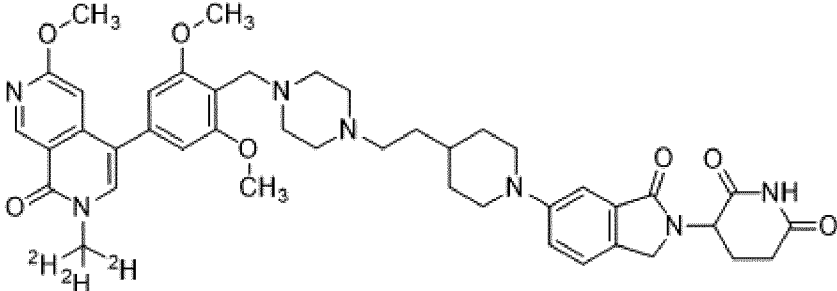
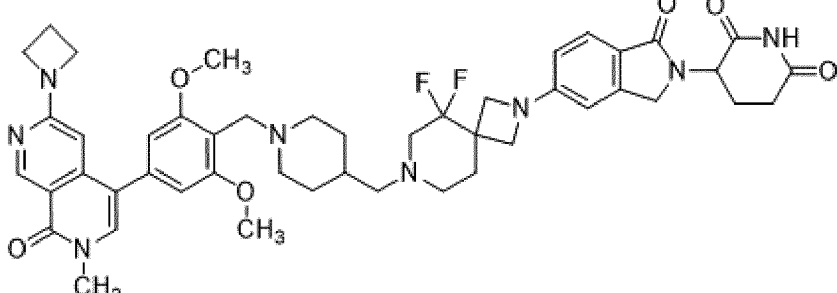
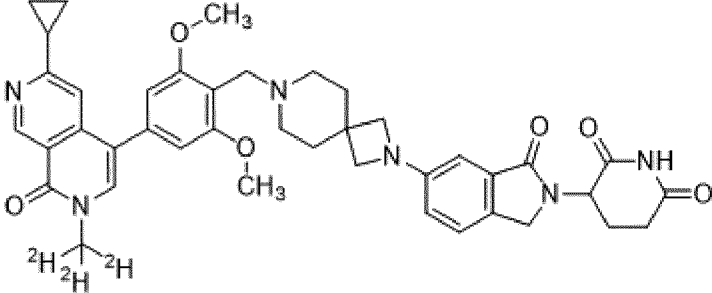
D210	
D211	
D212	
D213	

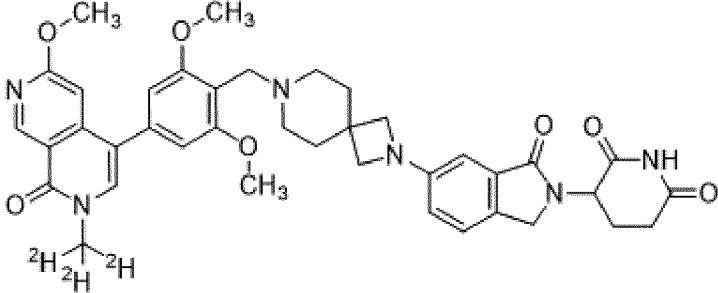
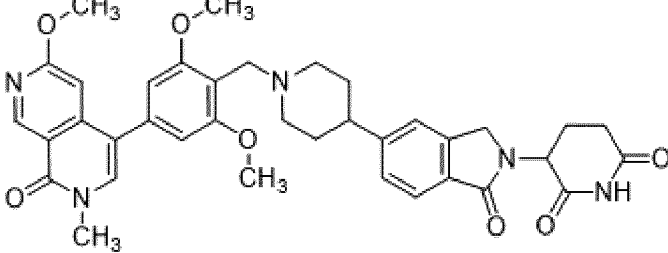
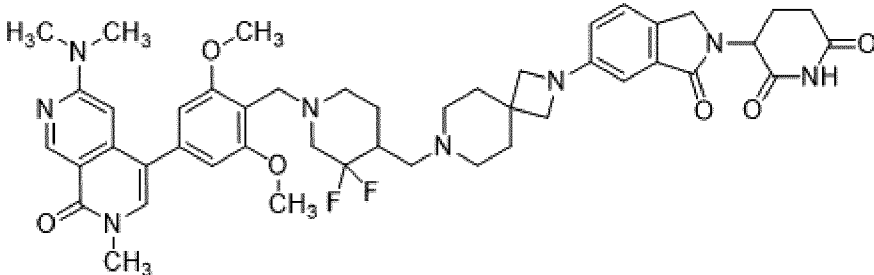
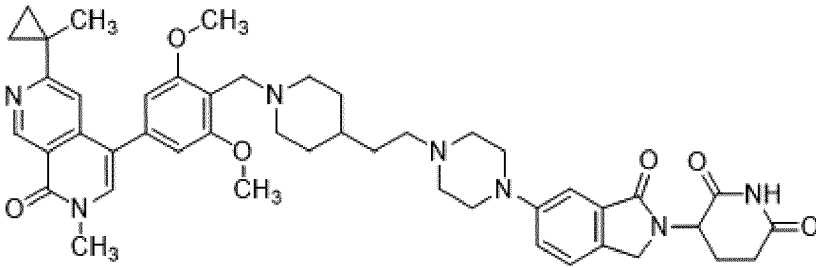
D214	 Chemical structure of D214: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a methylisopropyl group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to another piperidine ring, and finally to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected to an indole-1-carboxamide moiety, which is further substituted with a methyl group and a methylisopropyl group.
D215	 Chemical structure of D215: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a methylisopropyl group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to another piperidine ring, and finally to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected to an indole-1-carboxamide moiety, which is further substituted with a methyl group and a methylisopropyl group.
D216	 Chemical structure of D216: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a methylisopropyl group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to another piperidine ring, and finally to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected to an indole-1-carboxamide moiety, which is further substituted with a methyl group and a methylisopropyl group.
D217	 Chemical structure of D217: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a methylisopropyl group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to another piperidine ring, and finally to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected to an indole-1-carboxamide moiety, which is further substituted with a methyl group and a methylisopropyl group.

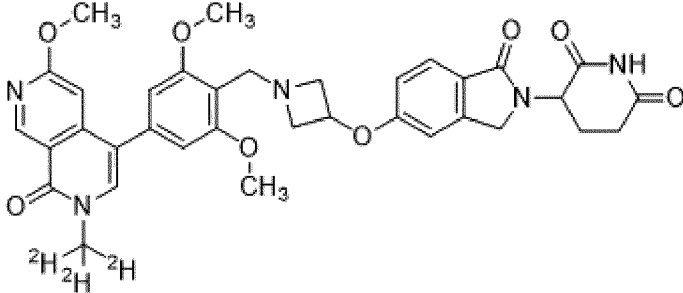
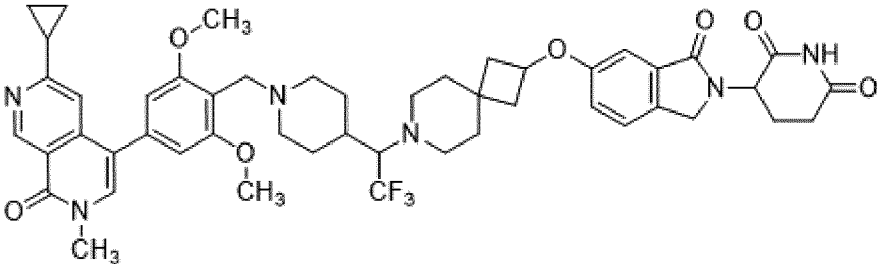
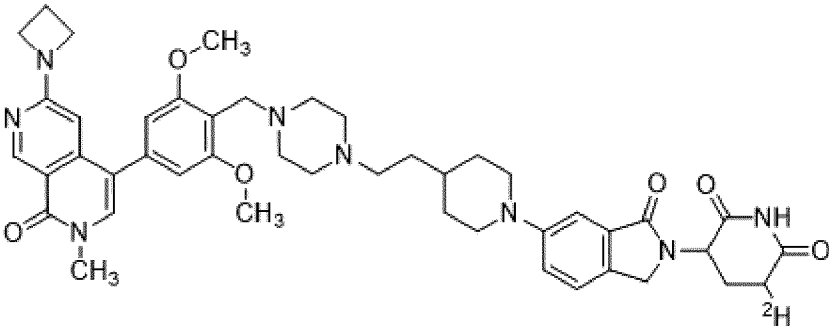
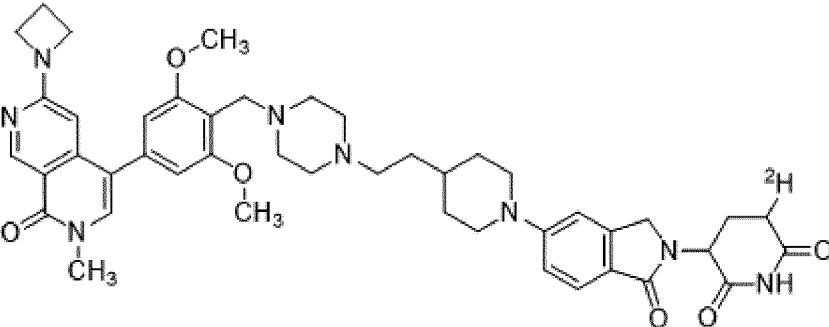
D218	 Chemical structure of D218: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a cyclopropyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (piperidine and cyclopropane) containing a nitrogen atom. This nitrogen atom is connected to a benzene ring, which is part of a larger system including a pyrazole ring and a six-membered lactam ring.
D219	 Chemical structure of D219: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a cyclopropyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (piperidine and cyclopropane) containing a nitrogen atom. This nitrogen atom is connected to a benzene ring, which is part of a larger system including a pyrazole ring and a six-membered lactam ring.
D220	 Chemical structure of D220: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a cyclopropyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (piperidine and cyclopropane) containing a nitrogen atom. This nitrogen atom is connected to a benzene ring, which is part of a larger system including a pyrazole ring and a six-membered lactam ring.
D221	 Chemical structure of D221: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a cyclopropyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (piperidine and cyclopropane) containing a nitrogen atom. This nitrogen atom is connected to a benzene ring, which is part of a larger system including a pyrazole ring and a six-membered lactam ring.

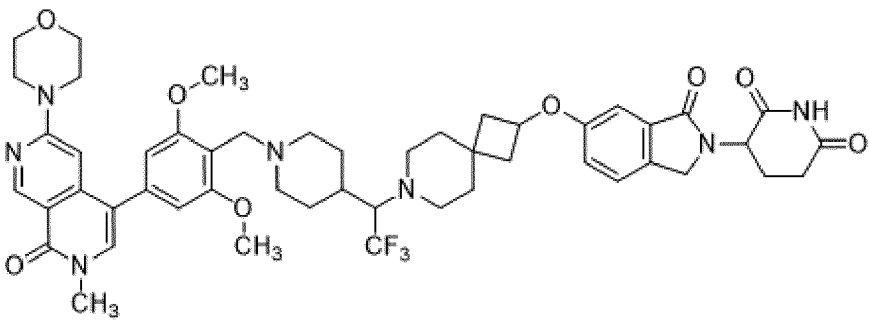
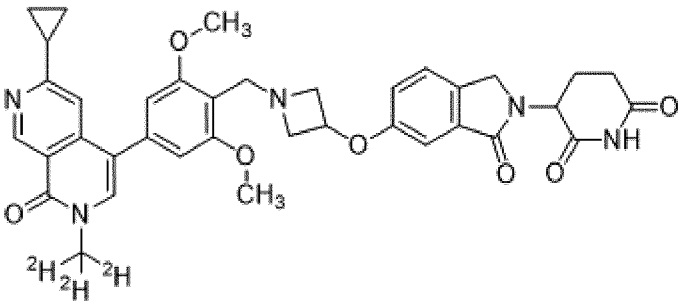
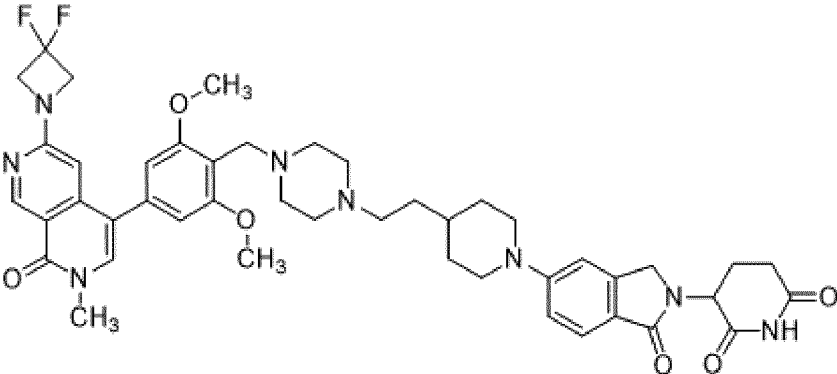
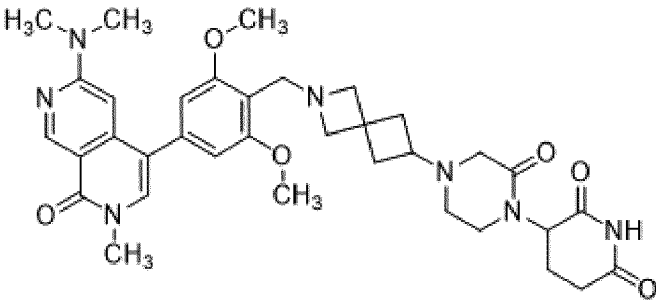
D222	 Chemical structure of D222: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a cyclopropyl group. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a piperidine ring. The piperidine ring is connected to an indole-1-carboxamide derivative, which is linked to a six-membered lactam ring.
D223	 Chemical structure of D223: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group and a deuterated methyl group. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a piperidine ring. The piperidine ring is connected to an indole-1-carboxamide derivative, which is linked to a six-membered lactam ring.
D224	 Chemical structure of D224: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group and a methyl group. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a piperidine ring. The piperidine ring is connected to an indole-1-carboxamide derivative, which is linked to a six-membered lactam ring.
D225	 Chemical structure of D225: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group and a methyl group. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a piperidine ring. The piperidine ring is connected to an indole-1-carboxamide derivative, which is linked to a six-membered lactam ring.

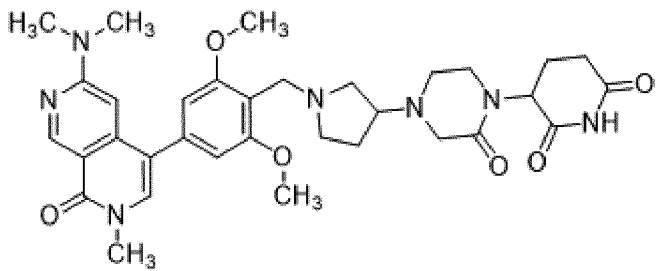
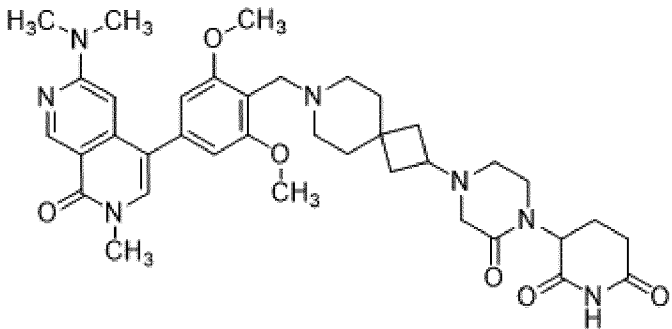
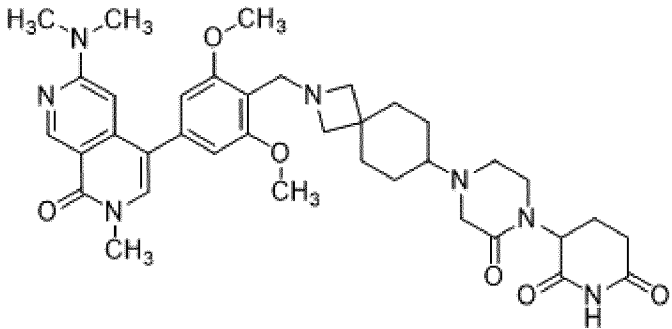
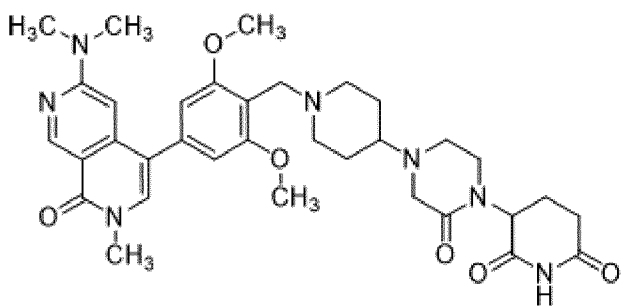
D226	 Chemical structure of D226: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group and a methyl-substituted pyrimidin-2(1H)-one ring. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperidine ring. The piperidine ring is linked to a bicyclic system (a cyclopropane fused to a piperidine), which is then connected to an indole-1-carboxamide ring, and finally to a 6-membered lactam ring.
D227	 Chemical structure of D227: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group and a methyl-substituted pyrimidin-2(1H)-one ring. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperidine ring. The piperidine ring is linked to a bicyclic system (a cyclopropane fused to a piperidine), which is then connected to an indole-1-carboxamide ring, and finally to a 6-membered lactam ring.
D228	 Chemical structure of D228: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 2-hydroxypropan-2-yl group and a methyl-substituted pyrimidin-2(1H)-one ring. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperidine ring. The piperidine ring is linked to a bicyclic system (a cyclopropane fused to a piperidine), which is then connected to an indole-1-carboxamide ring, and finally to a 6-membered lactam ring.
D229	 Chemical structure of D229: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl-substituted cyclopropyl group and a methyl-substituted pyrimidin-2(1H)-one ring. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperidine ring. The piperidine ring is linked to a bicyclic system (a cyclopropane fused to a piperidine), which is then connected to an indole-1-carboxamide ring, and finally to a 6-membered lactam ring.

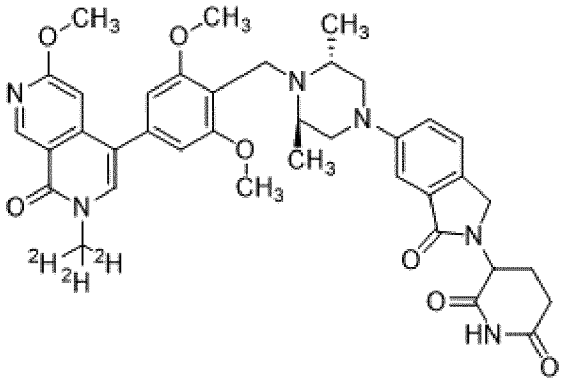
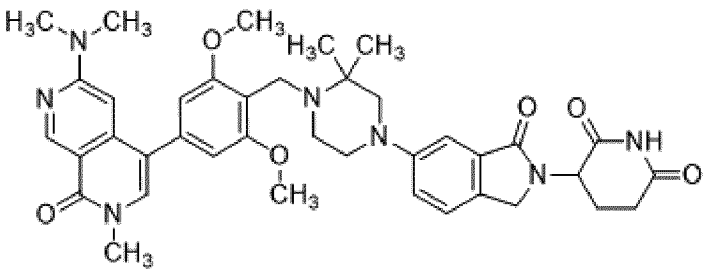
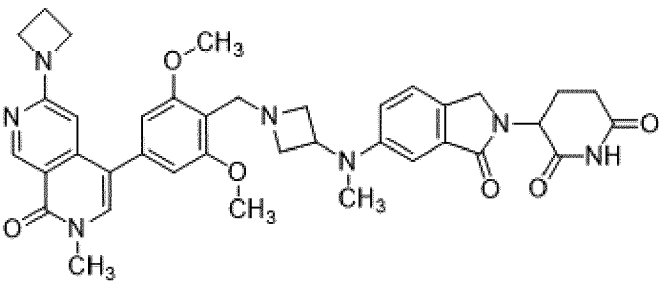
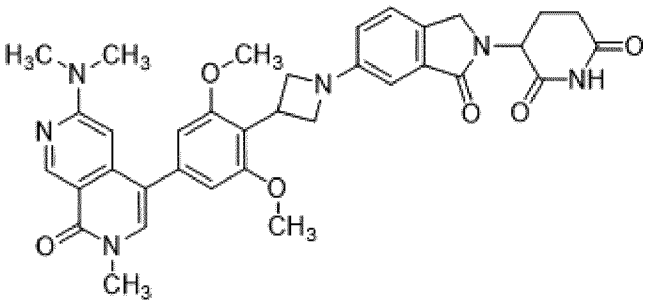
D230	
D231	
D232	
D233	

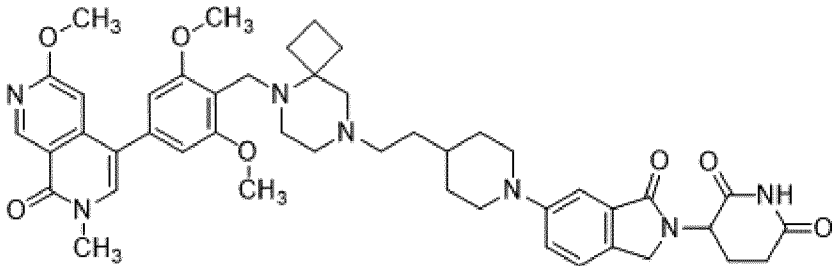
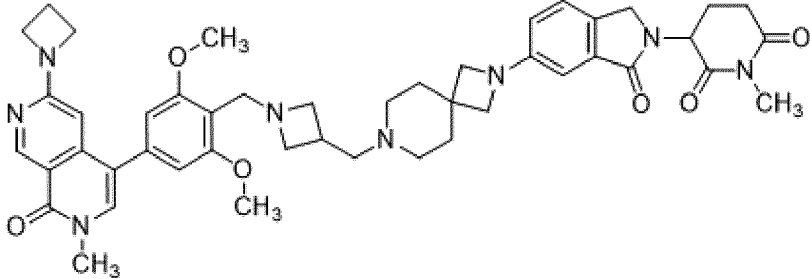
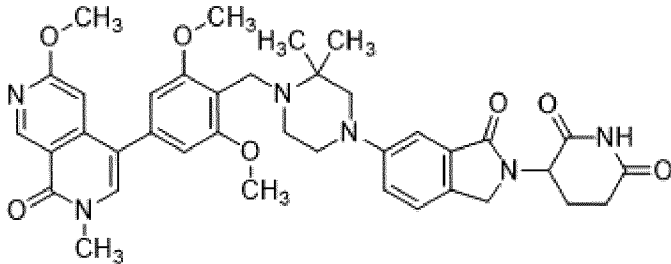
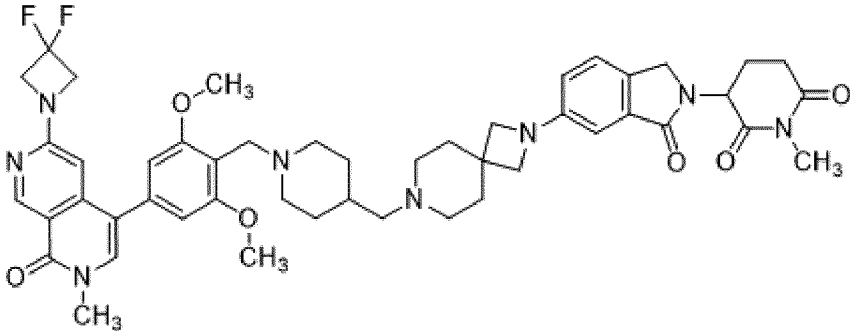
D234	 Chemical structure of D234: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group and a methyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (indole-like) and a six-membered lactam ring.
D235	 Chemical structure of D235: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group and a methyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (indole-like) and a six-membered lactam ring.
D236	 Chemical structure of D236: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group and a methyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (indole-like) and a six-membered lactam ring.
D237	 Chemical structure of D237: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group and a methyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (indole-like) and a six-membered lactam ring.

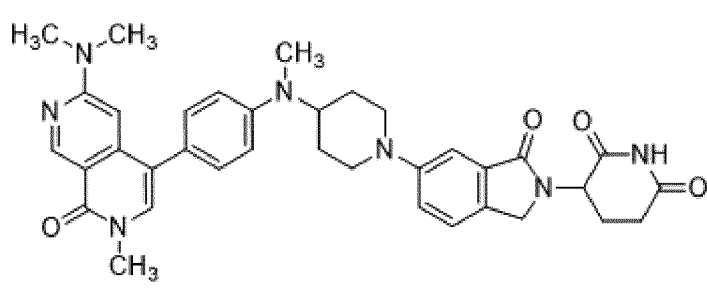
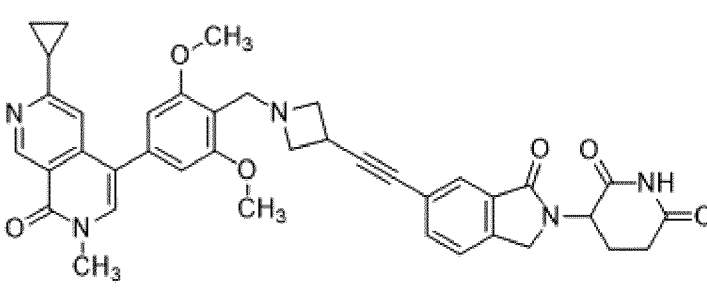
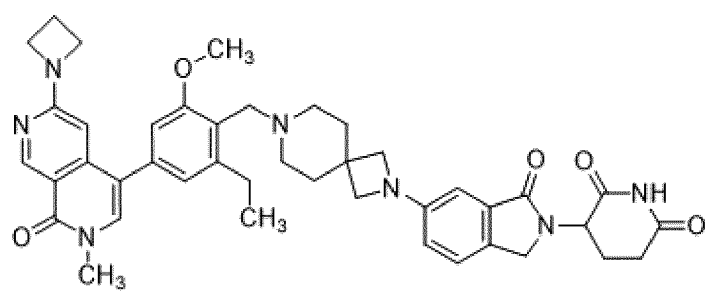
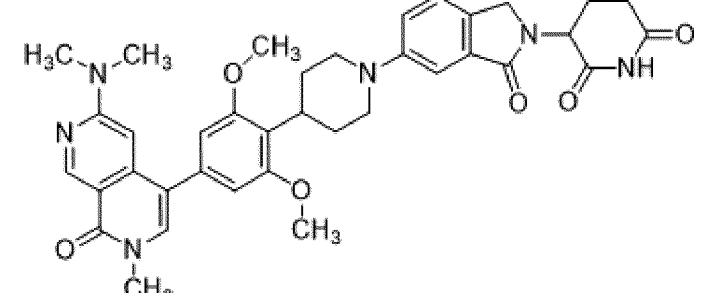
D242	 Chemical structure of D242: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group and a 2,2,2-trideuterioethyl group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a pyrrolidine ring, which is linked via an ether bridge to a fluorene system. The fluorene system is substituted with a 2,6-pyridinedione ring and a 2,6-pyridinedione ring.
D243	 Chemical structure of D243: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group and a methyl group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked via a CF₃ group to another piperidine ring. This second piperidine ring is linked via an ether bridge to a fluorene system. The fluorene system is substituted with a 2,6-pyridinedione ring and a 2,6-pyridinedione ring.
D244	 Chemical structure of D244: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a pyrrolidine ring and a methyl group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked via a chain to a piperidine ring. The piperidine ring is linked via an ether bridge to a fluorene system. The fluorene system is substituted with a 2,6-pyridinedione ring and a 2,6-pyridinedione ring.
D245	 Chemical structure of D245: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a pyrrolidine ring and a methyl group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked via a chain to a piperidine ring. The piperidine ring is linked via an ether bridge to a fluorene system. The fluorene system is substituted with a 2,6-pyridinedione ring and a 2,6-pyridinedione ring.

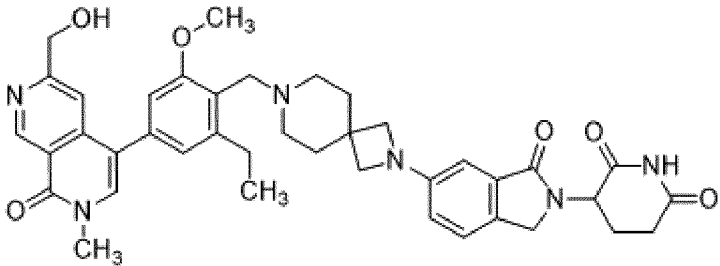
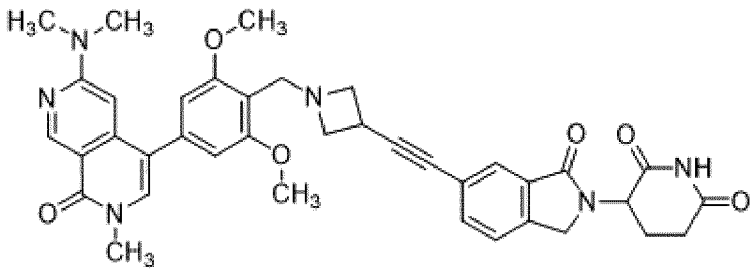
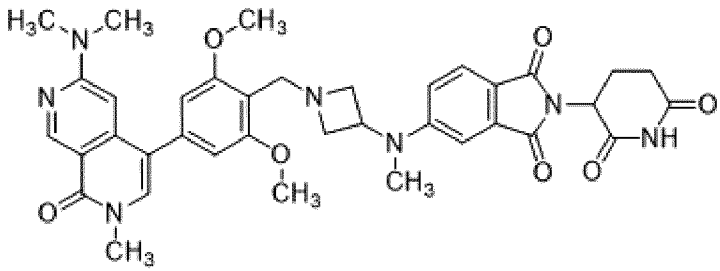
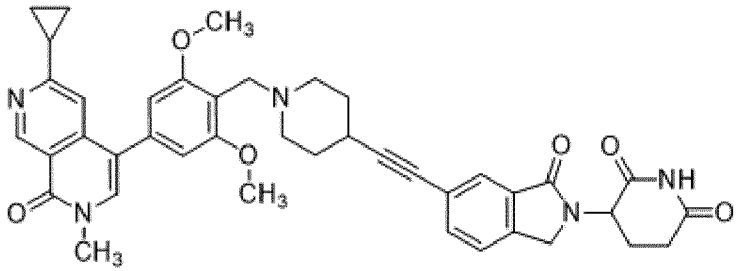
D246	 Chemical structure of D246: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a morpholine group, a methyl group, and a methylamino group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected to an indole ring, which is finally linked to a piperidine ring with a carbonyl group.
D247	 Chemical structure of D247: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group, a methyl group, and a deuterated methyl group ($^2\text{H}_2$). This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected to an indole ring, which is finally linked to a piperidine ring with a carbonyl group.
D248	 Chemical structure of D248: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a difluoromethyl group, a methyl group, and a methylamino group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected to an indole ring, which is finally linked to a piperidine ring with a carbonyl group.
D249	 Chemical structure of D249: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group, a methyl group, and a methylamino group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected to an indole ring, which is finally linked to a piperidine ring with a carbonyl group.

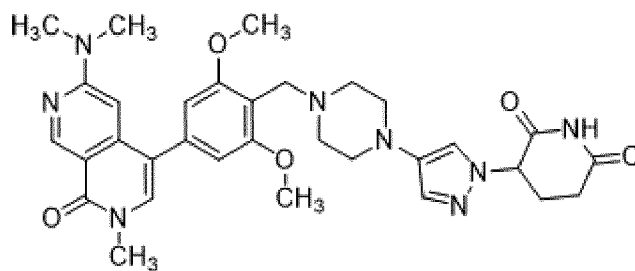
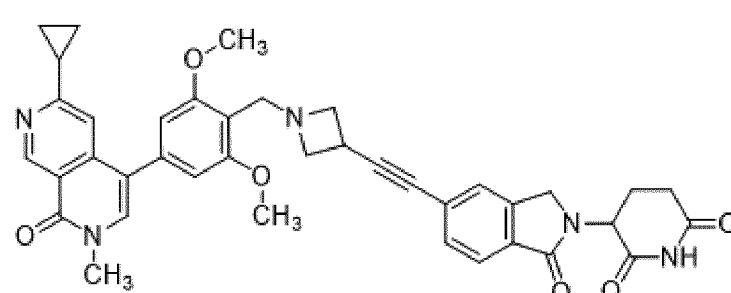
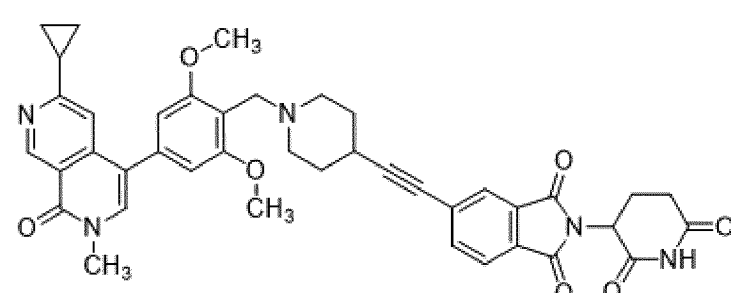
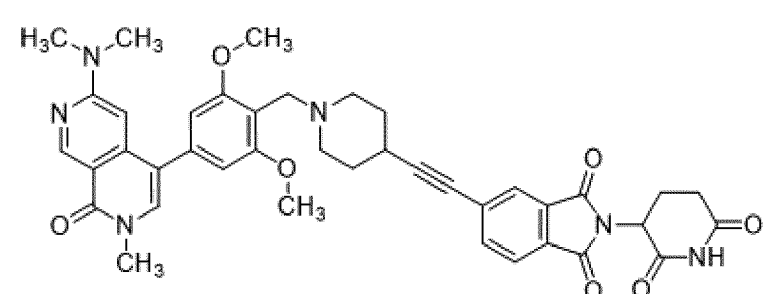
D250	 Chemical structure of D250: A pyridine ring substituted with a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) at position 6 and a methyl group (CH_3) at position 4. The pyridine ring is connected at position 3 to a benzene ring. The benzene ring has methoxy groups (OCH_3) at positions 2 and 4. The benzene ring is connected at position 1 to a piperidine ring. The piperidine ring is connected at position 4 to a morpholine ring. The morpholine ring is connected at position 2 to a six-membered lactam ring (piperidin-2-one).
D251	 Chemical structure of D251: A pyridine ring substituted with a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) at position 6 and a methyl group (CH_3) at position 4. The pyridine ring is connected at position 3 to a benzene ring. The benzene ring has methoxy groups (OCH_3) at positions 2 and 4. The benzene ring is connected at position 1 to a piperidine ring. The piperidine ring is connected at position 4 to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected at position 1 to a morpholine ring. The morpholine ring is connected at position 2 to a six-membered lactam ring (piperidin-2-one).
D252	 Chemical structure of D252: A pyridine ring substituted with a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) at position 6 and a methyl group (CH_3) at position 4. The pyridine ring is connected at position 3 to a benzene ring. The benzene ring has methoxy groups (OCH_3) at positions 2 and 4. The benzene ring is connected at position 1 to a piperidine ring. The piperidine ring is connected at position 4 to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is connected at position 1 to a morpholine ring. The morpholine ring is connected at position 2 to a six-membered lactam ring (piperidin-2-one).
D253	 Chemical structure of D253: A pyridine ring substituted with a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) at position 6 and a methyl group (CH_3) at position 4. The pyridine ring is connected at position 3 to a benzene ring. The benzene ring has methoxy groups (OCH_3) at positions 2 and 4. The benzene ring is connected at position 1 to a piperidine ring. The piperidine ring is connected at position 4 to a morpholine ring. The morpholine ring is connected at position 2 to a six-membered lactam ring (piperidin-2-one).

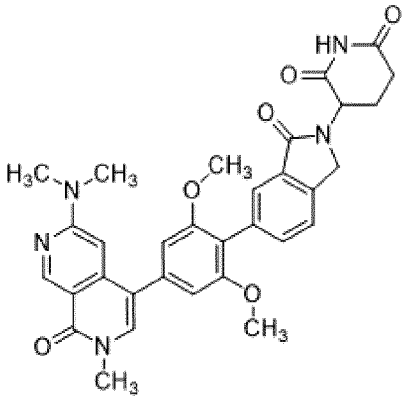
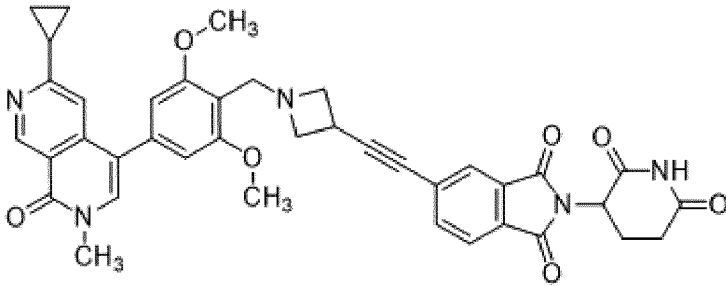
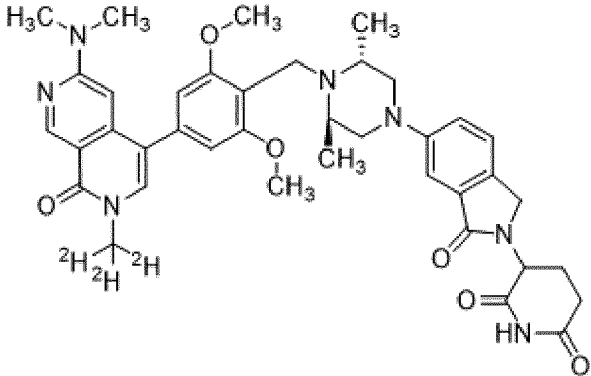
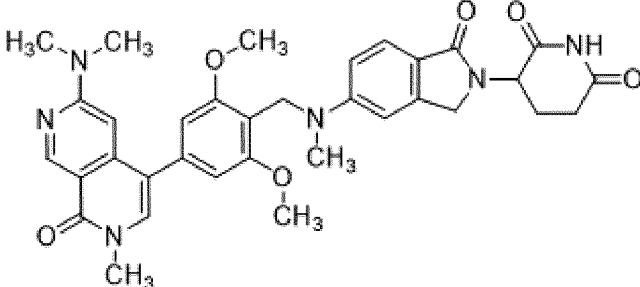
D254	 Chemical structure of D254: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group and a deuterated amide group. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a methyl group and a benzyl group, which is linked to an indole ring. The indole ring is substituted with a carbonyl group, which is linked to a six-membered lactam ring.
D255	 Chemical structure of D255: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group and a methoxy group. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a methyl group and a benzyl group, which is linked to an indole ring. The indole ring is substituted with a carbonyl group, which is linked to a six-membered lactam ring.
D256	 Chemical structure of D256: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group and a methyl group. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a methyl group and a benzyl group, which is linked to an indole ring. The indole ring is substituted with a carbonyl group, which is linked to a six-membered lactam ring.
D257	 Chemical structure of D257: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group and a methoxy group. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a methyl group and a benzyl group, which is linked to an indole ring. The indole ring is substituted with a carbonyl group, which is linked to a six-membered lactam ring.

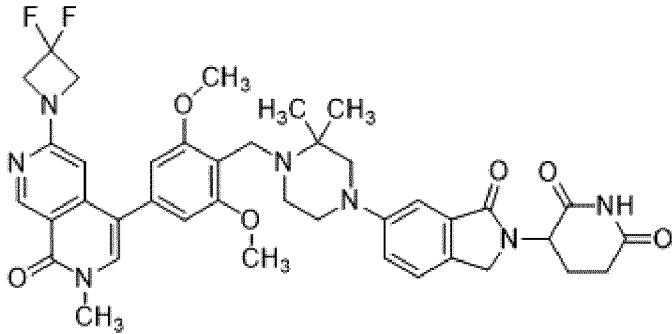
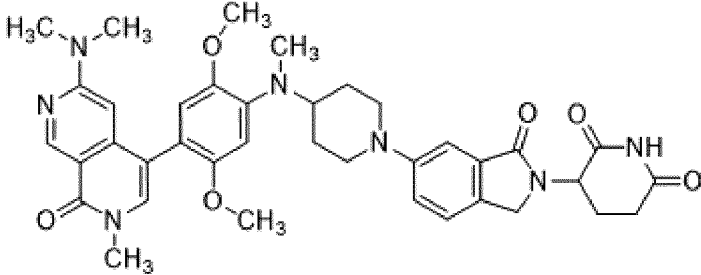
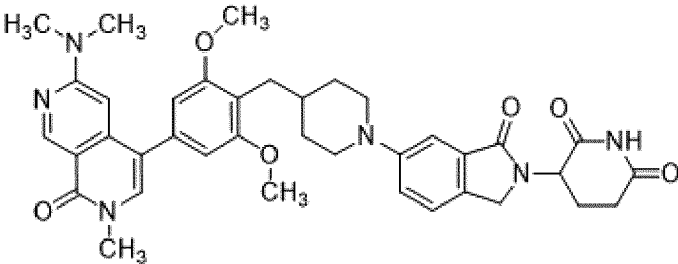
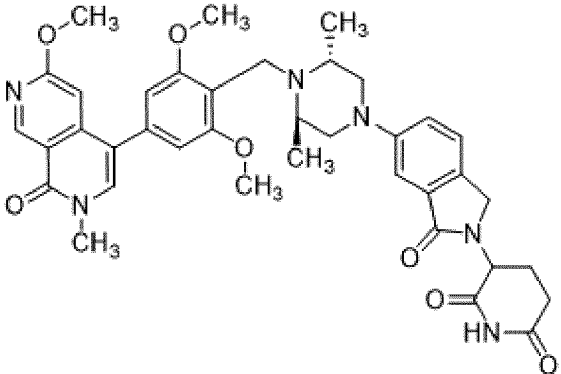
D258	 Chemical structure of D258: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group and a methyl-substituted pyrimidin-2(1H)-one. This is linked to a benzene ring with two methoxy groups and a side chain containing a 1,4-diazepane ring fused to a cyclobutane, connected via a propyl chain to a piperidine ring, which is further linked to an indole-1-carboxamide system fused to a 6-membered lactam ring.
D259	 Chemical structure of D259: Similar to D258, but the side chain contains a 1,4-diazepane ring fused to a cyclobutane, connected via a propyl chain to a piperidine ring, which is further linked to an indole-1-carboxamide system fused to a 6-membered lactam ring. The pyridine ring is substituted with a methoxy group and a methyl-substituted pyrimidin-2(1H)-one.
D260	 Chemical structure of D260: Similar to D258, but the side chain contains a 1,4-diazepane ring fused to a cyclobutane, connected via a propyl chain to a piperidine ring, which is further linked to an indole-1-carboxamide system fused to a 6-membered lactam ring. The pyridine ring is substituted with a methoxy group and a methyl-substituted pyrimidin-2(1H)-one.
D261	 Chemical structure of D261: Similar to D258, but the side chain contains a 1,4-diazepane ring fused to a cyclobutane, connected via a propyl chain to a piperidine ring, which is further linked to an indole-1-carboxamide system fused to a 6-membered lactam ring. The pyridine ring is substituted with a methoxy group and a methyl-substituted pyrimidin-2(1H)-one.

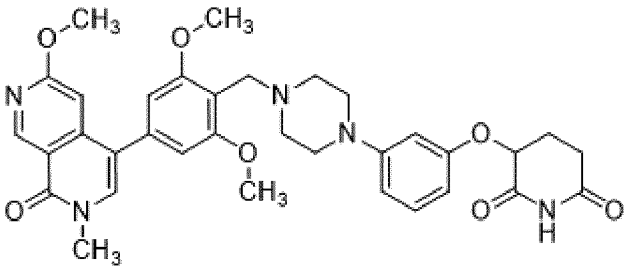
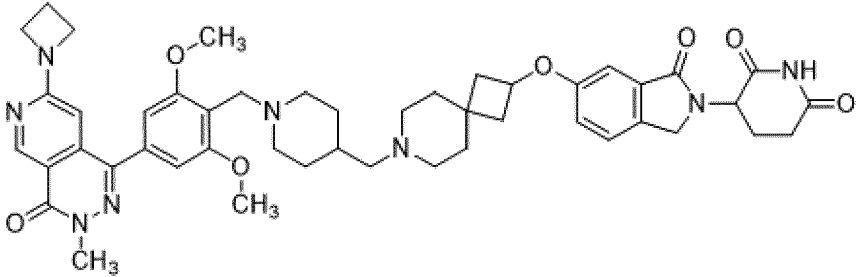
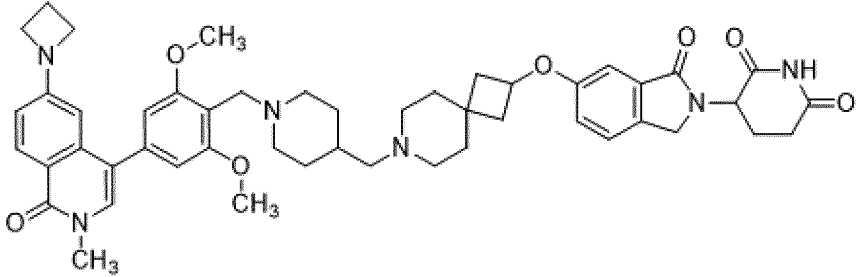
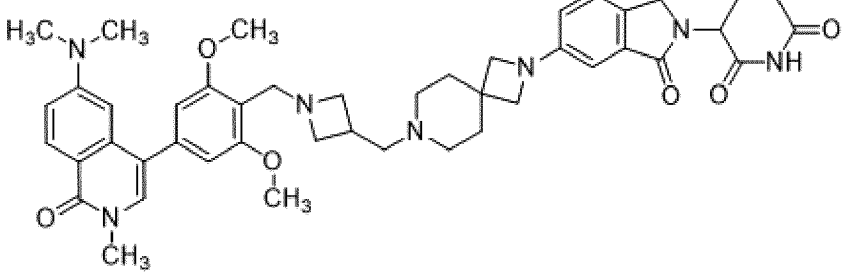
D262	 Chemical structure of D262: A pyridine ring substituted with a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) at the 3-position and a methyl group (CH_3) at the 4-position. The pyridine ring is connected at the 5-position to a phenyl ring, which is further connected at the para-position to a piperidine ring. The piperidine ring is connected at the 4-position to an indole-1-carboxamide system, which is also connected to a six-membered lactam ring.
D263	 Chemical structure of D263: A pyridine ring substituted with a cyclopropyl group at the 3-position and a methyl group (CH_3) at the 4-position. The pyridine ring is connected at the 5-position to a phenyl ring, which is further connected at the para-position to a piperidine ring. The piperidine ring is connected at the 4-position to an indole-1-carboxamide system, which is also connected to a six-membered lactam ring.
D264	 Chemical structure of D264: A pyridine ring substituted with a cyclopropyl group at the 3-position and a methyl group (CH_3) at the 4-position. The pyridine ring is connected at the 5-position to a phenyl ring, which is further connected at the para-position to a piperidine ring. The piperidine ring is connected at the 4-position to an indole-1-carboxamide system, which is also connected to a six-membered lactam ring.
D265	 Chemical structure of D265: A pyridine ring substituted with a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) at the 3-position and a methyl group (CH_3) at the 4-position. The pyridine ring is connected at the 5-position to a phenyl ring, which is further connected at the para-position to a piperidine ring. The piperidine ring is connected at the 4-position to an indole-1-carboxamide system, which is also connected to a six-membered lactam ring.

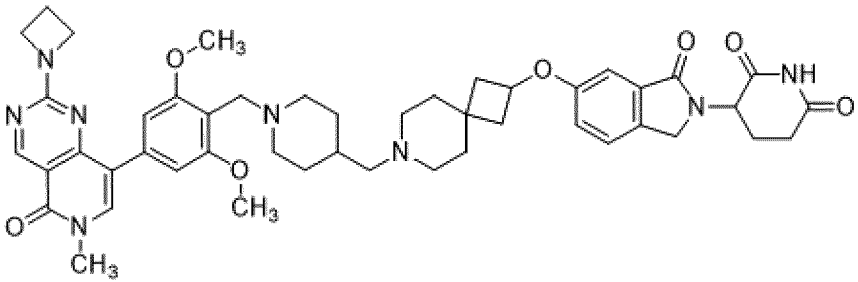
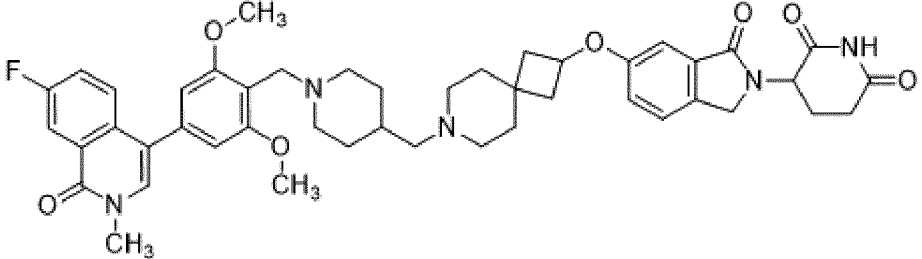
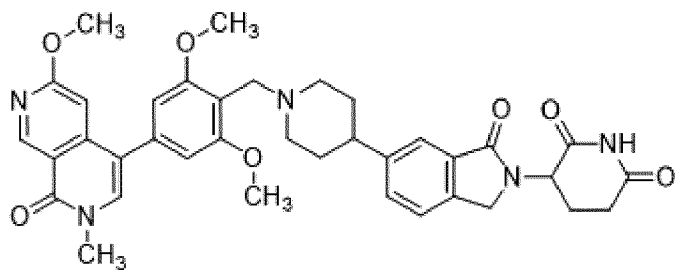
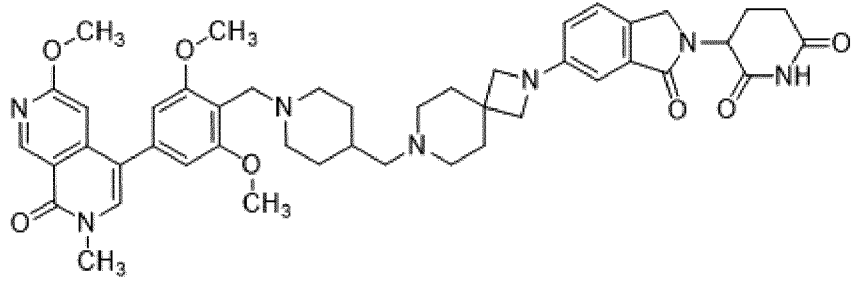
D266	 Chemical structure of D266: A complex molecule featuring a 4-hydroxymethyl-6-methyl-2-pyridinecarboxamide moiety linked via a biphenyl system to a 3-methoxy-4-methyl-2-(4-methyl-1,4-diazaspiro[3.5]non-8-yl)methylphenyl group, which is further connected to a 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide moiety.
D267	 Chemical structure of D267: A complex molecule featuring a 4-(dimethylamino)-6-methyl-2-pyridinecarboxamide moiety linked via a biphenyl system to a 3,4-dimethoxy-2-(4-methyl-1,4-diazaspiro[3.5]non-8-yl)methylphenyl group, which is further connected to a 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide moiety.
D268	 Chemical structure of D268: A complex molecule featuring a 4-(dimethylamino)-6-methyl-2-pyridinecarboxamide moiety linked via a biphenyl system to a 3,4-dimethoxy-2-(4-methyl-1,4-diazaspiro[3.5]non-8-yl)methylphenyl group, which is further connected to a 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide moiety.
D269	 Chemical structure of D269: A complex molecule featuring a 4-(cyclopropyl)-6-methyl-2-pyridinecarboxamide moiety linked via a biphenyl system to a 3,4-dimethoxy-2-(4-methyl-1,4-diazaspiro[3.5]non-8-yl)methylphenyl group, which is further connected to a 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide moiety.

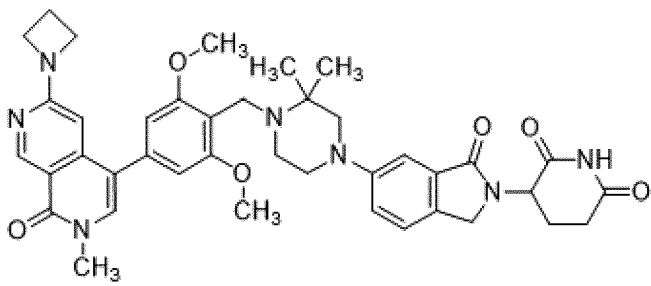
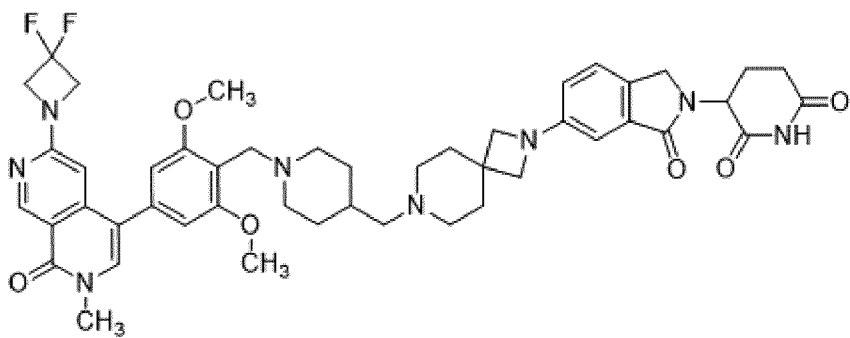
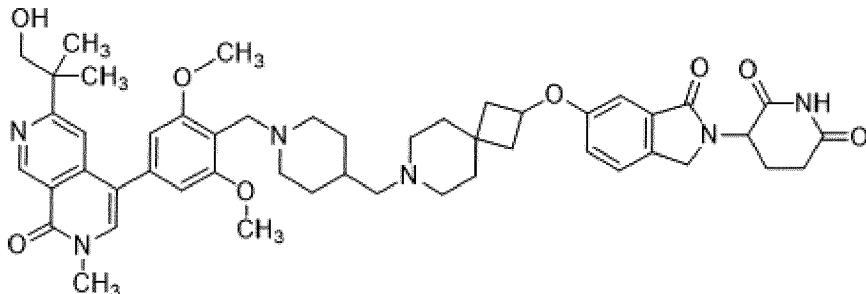
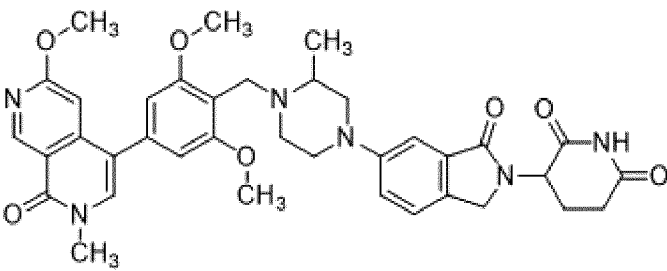
D270	 Chemical structure of D270: A complex molecule featuring a 4-(dimethylamino)pyridine ring connected to a 2-methyl-4-methoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-2-methoxy-4-(piperidin-2-ylmethoxy)benzene ring, which is linked via a triple bond to a 1-methyl-2-methoxy-4-(piperidin-2-ylmethoxy)benzene ring. The piperidine ring is substituted with a 1-methyl-2-methoxy-4-(piperidin-2-ylmethoxy)benzene ring.
D271	 Chemical structure of D271: A complex molecule featuring a 4-(cyclopropylmethyl)pyridine ring connected to a 2-methyl-4-methoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-2-methoxy-4-(cyclopropylmethylmethoxy)benzene ring, which is linked via a triple bond to a 1-methyl-2-methoxy-4-(cyclopropylmethylmethoxy)benzene ring. The piperidine ring is substituted with a 1-methyl-2-methoxy-4-(cyclopropylmethylmethoxy)benzene ring.
D272	 Chemical structure of D272: A complex molecule featuring a 4-(cyclopropylmethyl)pyridine ring connected to a 2-methyl-4-methoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-2-methoxy-4-(cyclopropylmethylmethoxy)benzene ring, which is linked via a triple bond to a 1-methyl-2-methoxy-4-(cyclopropylmethylmethoxy)benzene ring. The piperidine ring is substituted with a 1-methyl-2-methoxy-4-(cyclopropylmethylmethoxy)benzene ring.
D273	 Chemical structure of D273: A complex molecule featuring a 4-(dimethylamino)pyridine ring connected to a 2-methyl-4-methoxyphenyl ring. This phenyl ring is further connected to a 1-methyl-2-methoxy-4-(piperidin-2-ylmethoxy)benzene ring, which is linked via a triple bond to a 1-methyl-2-methoxy-4-(piperidin-2-ylmethoxy)benzene ring. The piperidine ring is substituted with a 1-methyl-2-methoxy-4-(piperidin-2-ylmethoxy)benzene ring.

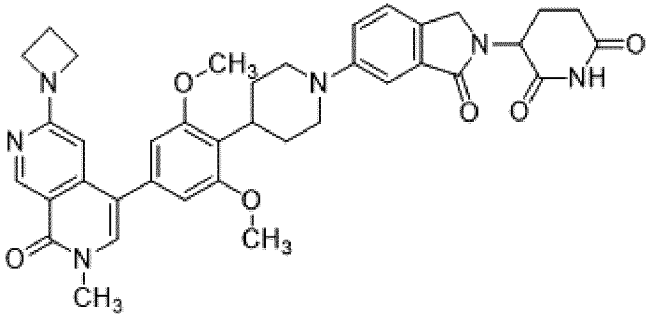
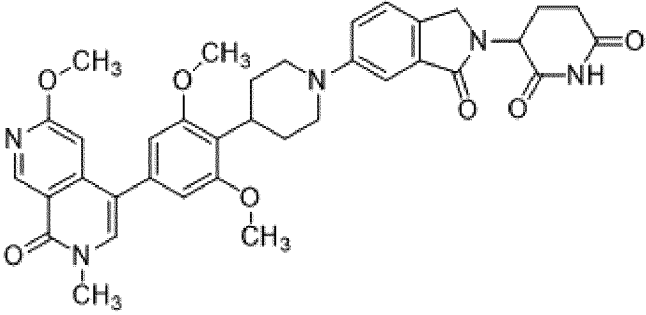
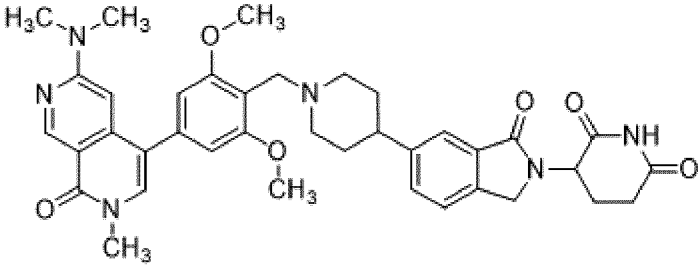
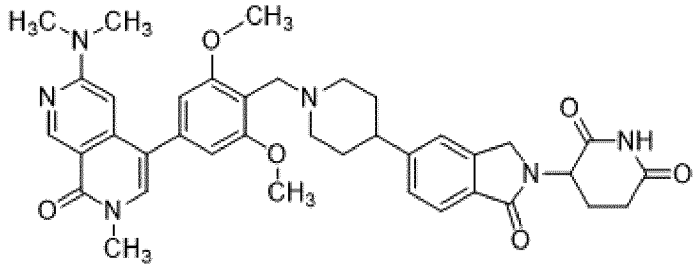
D274	 Chemical structure of D274: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) and a methyl group (CH_3). This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups (OCH_3). The benzene ring is further connected to an indole system, which is substituted with a methyl group (CH_3) and a piperidine-2-one ring.
D275	 Chemical structure of D275: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group and a methyl group (CH_3). This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups (OCH_3). The benzene ring is further connected to a piperidine-2-one ring, which is substituted with a methyl group (CH_3).
D276	 Chemical structure of D276: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) and a methyl group (CH_3). This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups (OCH_3). The benzene ring is further connected to a piperidine-2-one ring, which is substituted with a methyl group (CH_3) and a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$). The piperidine-2-one ring is also substituted with a methyl group (CH_3) and a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$).
D277	 Chemical structure of D277: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) and a methyl group (CH_3). This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups (OCH_3). The benzene ring is further connected to a piperidine-2-one ring, which is substituted with a methyl group (CH_3) and a dimethylamino group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

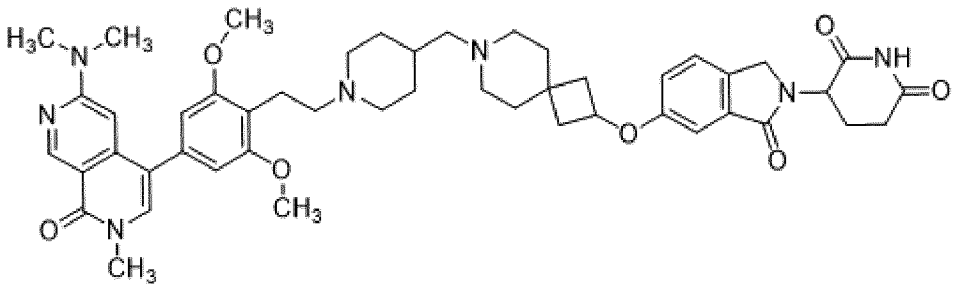
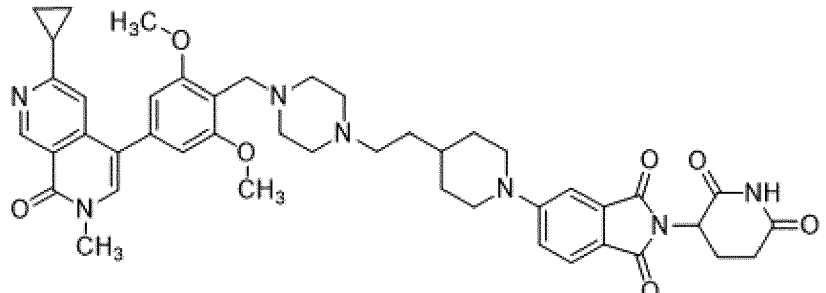
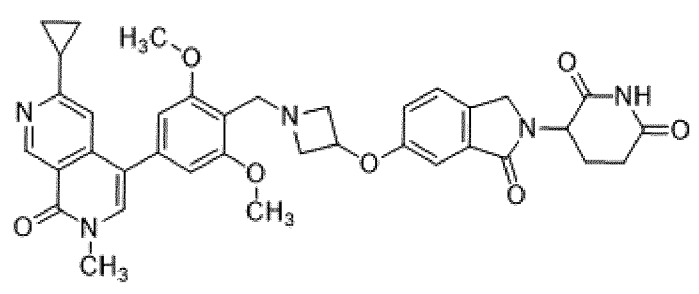
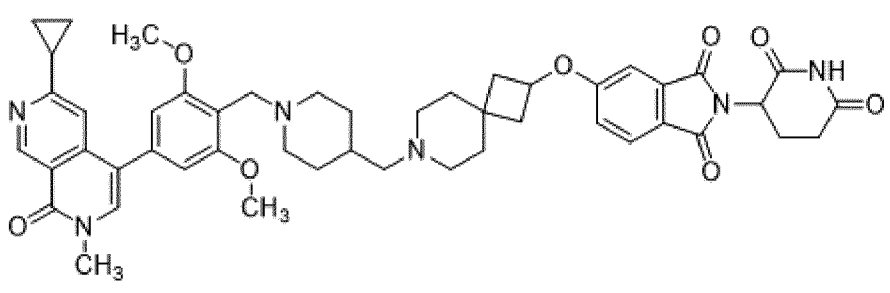
D278	 Chemical structure of D278: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 4,4-difluorocyclopropyl group, a methyl group, and a methoxy group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperazine ring substituted with two methyl groups. The piperazine is linked to an indole ring, which is connected to a six-membered lactam ring.
D279	 Chemical structure of D279: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group, a methyl group, and a methoxy group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperazine ring. The piperazine is linked to an indole ring, which is connected to a six-membered lactam ring.
D280	 Chemical structure of D280: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group, a methyl group, and a methoxy group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperazine ring. The piperazine is linked to an indole ring, which is connected to a six-membered lactam ring.
D281	 Chemical structure of D281: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group, a methyl group, and a methoxy group. This pyridine is linked to a benzene ring with two methoxy groups, which is further connected to a piperazine ring substituted with two methyl groups. The piperazine is linked to an indole ring, which is connected to a six-membered lactam ring.

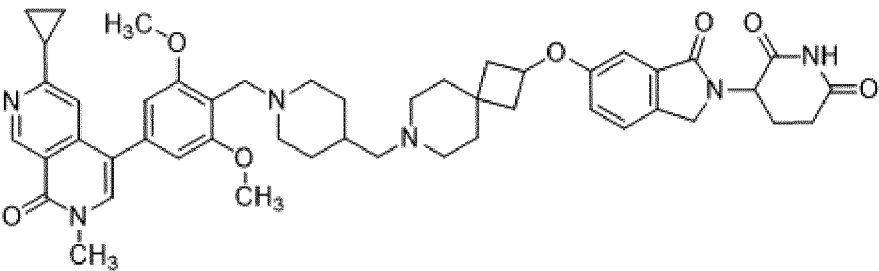
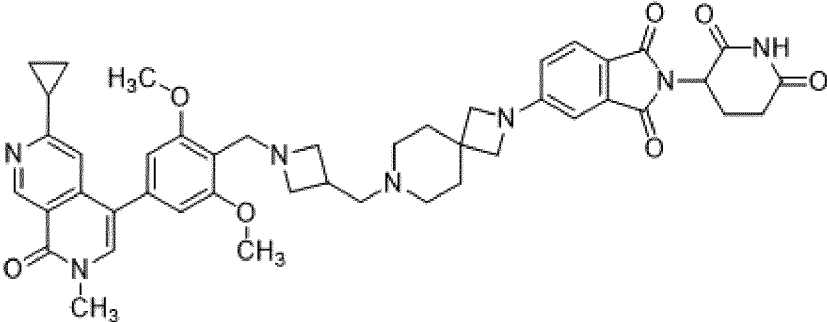
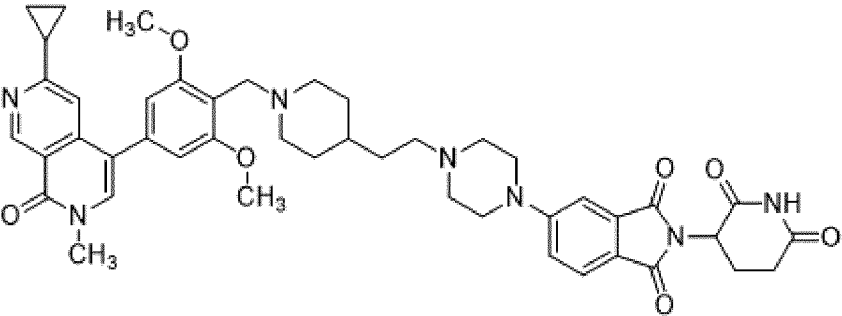
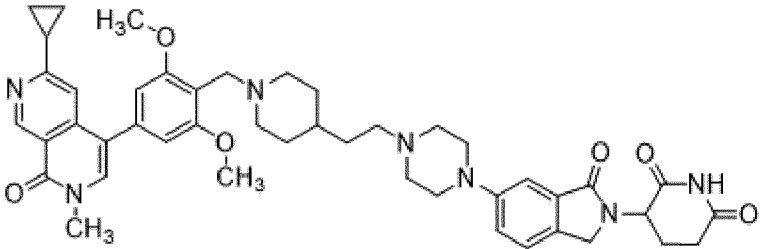
D282	 Chemical structure of D282: A complex molecule featuring a 4-methoxy-6-(4-methoxy-2-methyl-1H-pyridin-3-yl)-2-methoxyphenyl group connected via a methylene bridge to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a 4-(4-methoxy-2-methyl-1H-pyridin-3-yl)phenyl group, which is linked via an ether bridge to a 6-membered lactam ring.
D283	 Chemical structure of D283: A complex molecule featuring a 4-methoxy-6-(4-methoxy-2-methyl-1H-pyridin-3-yl)-2-methoxyphenyl group connected via a methylene bridge to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a 4-(4-methoxy-2-methyl-1H-pyridin-3-yl)phenyl group, which is linked via an ether bridge to a 6-membered lactam ring.
D284	 Chemical structure of D284: A complex molecule featuring a 4-methoxy-6-(4-methoxy-2-methyl-1H-pyridin-3-yl)-2-methoxyphenyl group connected via a methylene bridge to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a 4-(4-methoxy-2-methyl-1H-pyridin-3-yl)phenyl group, which is linked via an ether bridge to a 6-membered lactam ring.
D285	 Chemical structure of D285: A complex molecule featuring a 4-methoxy-6-(4-methoxy-2-methyl-1H-pyridin-3-yl)-2-methoxyphenyl group connected via a methylene bridge to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a 4-(4-methoxy-2-methyl-1H-pyridin-3-yl)phenyl group, which is linked via an ether bridge to a 6-membered lactam ring.

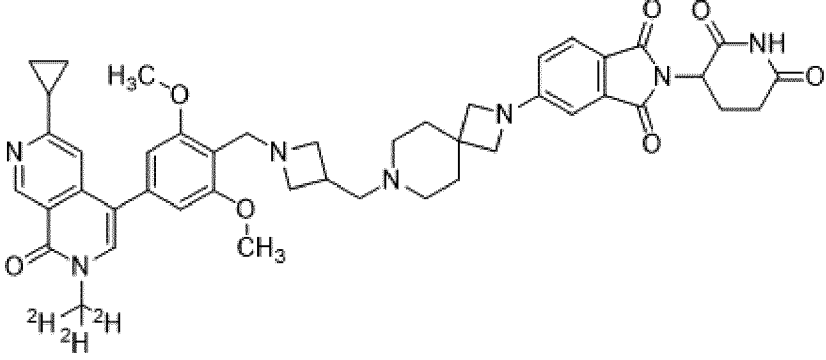
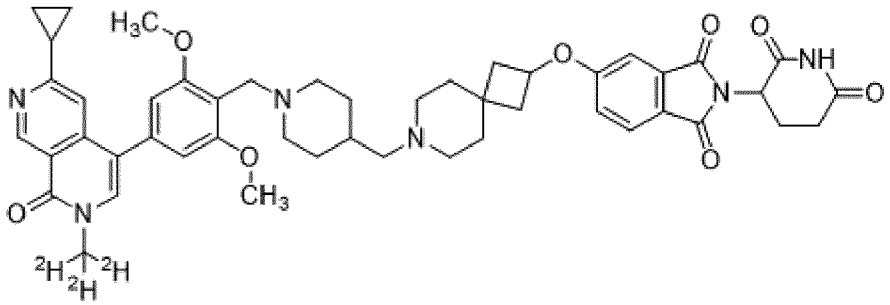
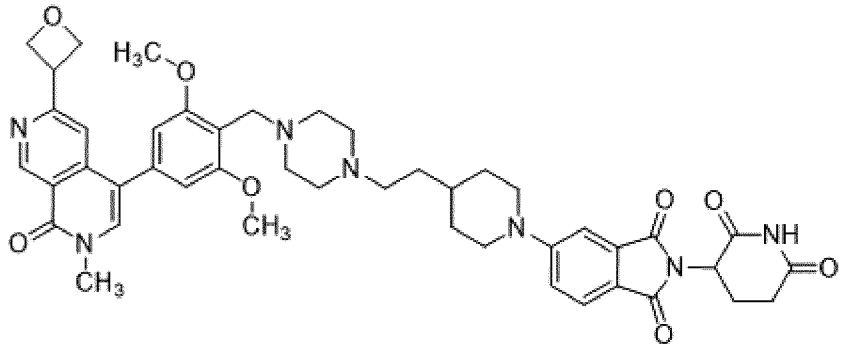
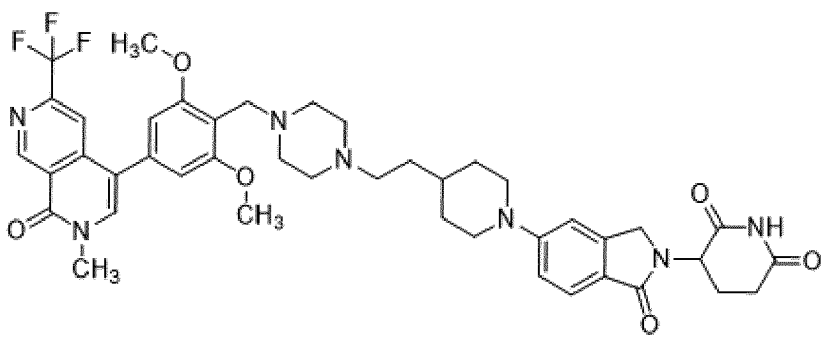
D286	 Chemical structure of D286: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups and a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a bicyclic system (piperidine and cyclobutane) which is linked to an indole ring. The indole ring is substituted with a carbonyl group and a piperidine ring.
D287	 Chemical structure of D287: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups and a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a bicyclic system (piperidine and cyclobutane) which is linked to an indole ring. The indole ring is substituted with a carbonyl group and a piperidine ring.
D288	 Chemical structure of D288: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups and a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a bicyclic system (piperidine and cyclobutane) which is linked to an indole ring. The indole ring is substituted with a carbonyl group and a piperidine ring.
D289	 Chemical structure of D289: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups and a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a bicyclic system (piperidine and cyclobutane) which is linked to an indole ring. The indole ring is substituted with a carbonyl group and a piperidine ring.

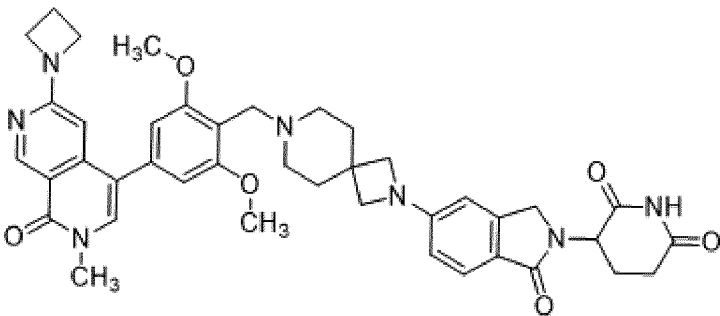
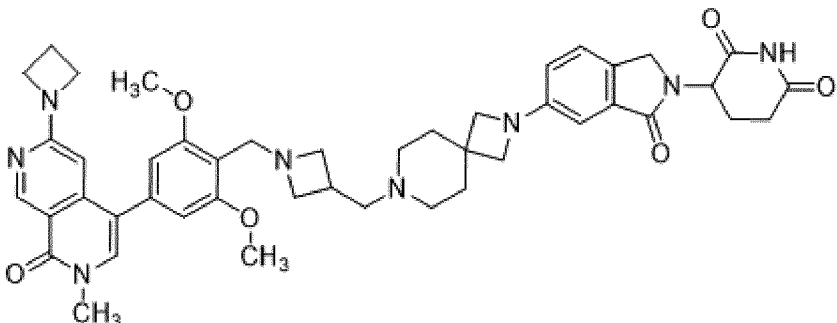
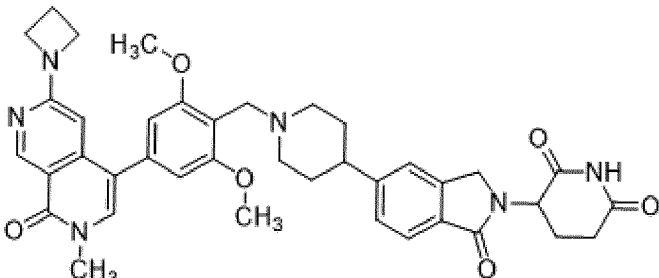
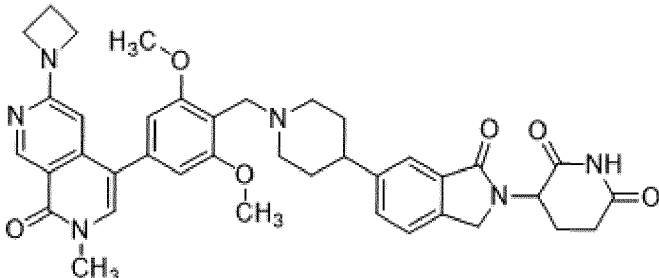
D290	 Chemical structure of D290: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, connected to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to an indole-1-carboxamide derivative.
D291	 Chemical structure of D291: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, connected to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a cyclobutane ring, which is in turn connected to an indole-1-carboxamide derivative.
D292	 Chemical structure of D292: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, connected to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to a cyclobutane ring, which is in turn connected to an indole-1-carboxamide derivative.
D293	 Chemical structure of D293: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group, connected to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperazine ring, which is linked to an indole-1-carboxamide derivative.

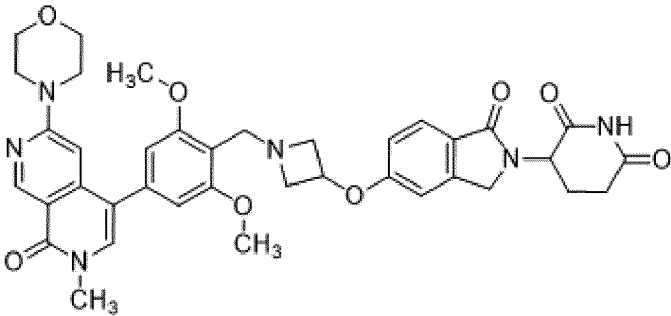
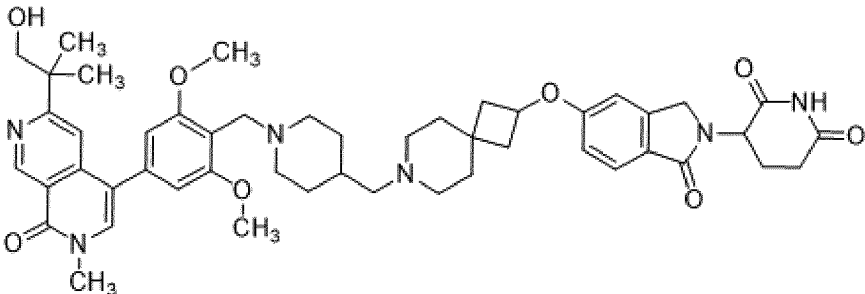
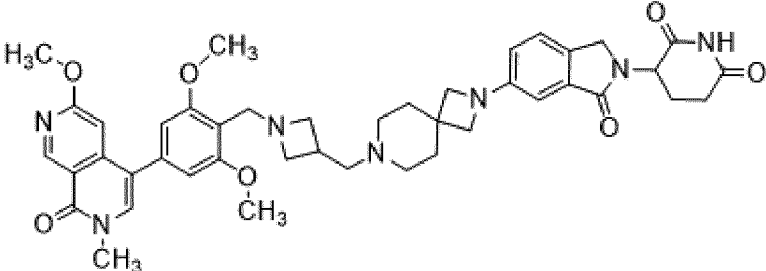
D294	 Chemical structure of D294: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a cyclopropyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a benzimidazole ring system, which is connected to a six-membered lactam ring.
D295	 Chemical structure of D295: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a methoxy group, connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a benzimidazole ring system, which is connected to a six-membered lactam ring.
D296	 Chemical structure of D296: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group and a methoxy group, connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a benzimidazole ring system, which is connected to a six-membered lactam ring.
D297	 Chemical structure of D297: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a dimethylamino group and a methoxy group, connected via a methylene bridge to a benzene ring. The benzene ring is also substituted with two methoxy groups and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a benzimidazole ring system, which is connected to a six-membered lactam ring.

D298	 Chemical structure of D298: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-(dimethylamino)pyridine (DMAP) moiety linked to a 3,4-dimethoxyphenyl group. This is connected via a piperidine ring to a bicyclic system (piperidine-fused cyclobutane) which is further linked to a phthalimide moiety. The phthalimide is substituted with a 2,6-pyridinedione (phthalimide) derivative.
D299	 Chemical structure of D299: A complex molecule featuring a 4-cyclopropyl-6-methylpyridine moiety linked to a 3,4-dimethoxyphenyl group. This is connected via a piperidine ring to a 4-(4-methylpiperidin-1-yl)phthalimide moiety. The phthalimide is substituted with a 2,6-pyridinedione (phthalimide) derivative.
D300	 Chemical structure of D300: A complex molecule featuring a 4-cyclopropyl-6-methylpyridine moiety linked to a 3,4-dimethoxyphenyl group. This is connected via a pyrrolidine ring to a phthalimide moiety. The phthalimide is substituted with a 2,6-pyridinedione (phthalimide) derivative.
D301	 Chemical structure of D301: A complex molecule featuring a 4-cyclopropyl-6-methylpyridine moiety linked to a 3,4-dimethoxyphenyl group. This is connected via a piperidine ring to a bicyclic system (piperidine-fused cyclobutane) which is further linked to a phthalimide moiety. The phthalimide is substituted with a 2,6-pyridinedione (phthalimide) derivative.

D302	 Chemical structure of D302: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group and a methyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a cyclobutane ring, and finally to a benzimidazole system fused to a six-membered lactam ring.
D303	 Chemical structure of D303: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group and a methyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a pyrrolidine ring, which is linked to a piperidine ring, and finally to a benzimidazole system fused to a six-membered lactam ring.
D304	 Chemical structure of D304: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group and a methyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a piperazine ring, and finally to a benzimidazole system fused to a six-membered lactam ring.
D305	 Chemical structure of D305: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group and a methyl group, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a piperazine ring, and finally to a benzimidazole system fused to a six-membered lactam ring.

D306	 Chemical structure of D306: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a cyclopropyl group and a 2,2,2-trideuterioethyl group. This pyridine is linked via a double bond to a benzene ring with two methoxy groups. The benzene ring is further connected to a pyrrolidine ring, which is linked to a piperidine ring, and finally to a bicyclic system (indole-1,2-dione) substituted with a 2,6-pyridinedione group.
D307	 Chemical structure of D307: Similar to D306, but the connection between the piperidine ring and the bicyclic system is via an ether linkage instead of a direct bond.
D308	 Chemical structure of D308: The pyridine ring is substituted with a tetrahydrofuran-2-yl group instead of a cyclopropyl group. The benzene ring has two methoxy groups. The linker consists of a piperazine ring connected to a piperidine ring, which is then connected to the bicyclic system.
D309	 Chemical structure of D309: The pyridine ring is substituted with a 2,2,2-trifluoroethyl group instead of a cyclopropyl group. The benzene ring has two methoxy groups. The linker consists of a piperazine ring connected to a piperidine ring, which is then connected to the bicyclic system.

D310	 Chemical structure of D310: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a pyrrolidine ring, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected via a methylene bridge to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (indole-like) and a six-membered lactam ring.
D311	 Chemical structure of D311: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a pyrrolidine ring, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected via a methylene bridge to a pyrrolidine ring, which is linked to a piperidine ring, which is then linked to a bicyclic system (indole-like) and a six-membered lactam ring.
D312	 Chemical structure of D312: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a pyrrolidine ring, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected via a methylene bridge to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (indole-like) and a six-membered lactam ring.
D313	 Chemical structure of D313: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group and a pyrrolidine ring, connected via a methylene bridge to a benzene ring with two methoxy groups. This benzene ring is further connected via a methylene bridge to a piperidine ring, which is linked to a bicyclic system (indole-like) and a six-membered lactam ring.

D314	
D315	
D316	

В другом аспекте в данном описании представлена фармацевтическая композиция, включающая любое из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В одном аспекте в данном описании представлен способ ингибирования уровня и/или активности BRD9 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтической композиции.

В другом аспекте в данном описании представлен способ понижения уровня и/или активности BRD9 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения клетка представляет собой раковую клетку.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения раком представляет собой злокачественную рабдоидную опухоль, CD8+T-клеточную лимфому, карциному

эндометрия, карциному яичников, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак простаты, почечно-клеточную карциному, меланому, колоректальный рак, саркому (например, саркому мягких тканей, синовиальную саркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, фибросаркому взрослых, альвеолярную саркому мягкой части, ангиосаркому, светлоклеточную саркому, десмопластическую мелкоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, фибромиксоидную саркому, желудочно-кишечную стромальную опухоль, саркому Капоши, липосаркому, лейомиосаркому, злокачественную мезенхимому, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, миксофибросаркому, рабдомиосаркому низкой степени злокачественности), немелкоклеточный рак легких (например, плоскоклеточный рак или аденокарциному), рак желудка или рак груди. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак представляет собой злокачественную рабдоидную опухоль, CD8+T-клеточную лимфому, карциному эндометрия, карциному яичников, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак простаты, почечно-клеточную карциному, меланому или колоректальный рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак представляет собой саркому (например, синовиальную саркому или саркому Юинга), немелкоклеточный рак легкого (например, плоскоклеточный рак или аденокарциному), рак желудка или рак груди. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак представляет собой саркому (например, синовиальная саркома или саркома Юинга). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения саркома представляет собой синовиальную саркому.

В одном аспекте в раскрытии описан способ лечения расстройства, связанного с комплексом BAF, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества любого из вышеупомянутых соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения заболевание, связанное с комплексом BAF, представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения заболевание, связанное с комплексом BAF, представляет собой инфекцию.

В другом аспекте в раскрытии описан способ лечения расстройства, связанного со слитым белком SS18-SSX, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества любого из вышеупомянутых соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения расстройство, связанное со слитым белком SS18-SSX, представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения расстройство, связанное со слитым белком SS18-SSX, представляет собой инфекцию. В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов слитый белок SS18-SSX представляет собой

слитый белок SS18-SSX1, слитый белок SS18-SSX2 или слитый белок SS18-SSX4.

В еще одном аспекте в раскрытии описан способ лечения расстройства, связанного с белком BRD9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту

эффективного количества любого из вышеупомянутых соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связанное с BRD9 расстройство представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связанное с BRD9 расстройство представляет собой инфекцию.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак представляет собой плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, аденокарциному, гепатоцеллюлярный рак и почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, кишечника, груди, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы, почек, печени, легких, шеи, яичников, поджелудочной железы, простаты и желудка; лейкемии; доброкачественные и злокачественные лимфомы, особенно лимфому Беркитта и неходжкинскую лимфому; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелопролиферативные заболевания; саркомы, включая саркому Юинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, миосаркомы, периферическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, глиомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиобластомы, нейробластомы, ганглионевромы, ганглиоглиомы, медуллобластомы, опухоли пинеальных клеток, менингиомы, менингеальные саркомы, нейрофибромы и шванномы; рак кишечника, рак груди, рак простаты, рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, рак яичек, рак щитовидной железы, астроцитому, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки, меланому; карциносаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса и тератокарциномы. Дополнительные виды рака, которые можно лечить с использованием раскрытых соединений согласно настоящему изобретению, включают, например, острый гранулоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), аденокарциному, аденосаркому, рак надпочечников, карциному коры надпочечников, рак анального канала, анапластическую астроцитому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, базальноклеточную карциному, В-клеточную лимфому, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, рак костного мозга, рак кишечника, рак мозга, глиому ствола головного мозга, рак груди, тройной (эстроген, прогестерон и HER-2) негативный рак груди, двойной негативный рак груди (два из эстрогена, прогестерона и HER-2 отрицательны), одиночный негативный (один из эстрогена, прогестерона и HER-2 отрицательный), положительный по рецепторам эстрогена, HER2-негативный рак груди, эстроген рецепторно-негативный рак молочной железы, рецептор-положительный эстрогеновый рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, рак молочной железы просвета А, рак молочной железы просвета В, Her2-негативный рак молочной железы, HER2-положительный или негативный рак молочной железы, рак молочной железы, негативный по рецепторам прогестерона, рак молочной железы, положительный по рецепторам прогестерона, рецидивирующий рак молочной железы, карциноидные опухоли, шейка матки рак, холангиокарциному, хондросаркому, хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CML), рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому,

кожную лимфому, кожную меланому, диффузную астроцитому, протоковую карциному *in situ* (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, эпителиоидную саркому, рак пищевода, рак желчного протока, рак желчных протоков, рак глаза, рак маточной трубы, фибросаркому, рак желчного пузыря, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидный рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), мультиформную глиобластому герминогенных опухолей (GBM), глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гемангиоэндотелиому, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак (IDC), инфильтрирующую лобулярную карциному (ILC), воспалительный рак молочной железы (IBC), рак кишечника, рак внутриспеченочных желчных протоков, инвазивный/инфильтрирующий рак груди, островково-клеточный рак, рак челюсти, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, лейомиосаркому, лептоменингеальные метастазы, лейкоз рак губы, липосаркому, рак печени, лобулярную карциному *in situ*, астроцитому низкой степени злокачественности, рак легких, рак лимфатических узлов, лимфома, рак груди у мужчин, медуллярную карциному, медуллобластому, меланому, менингиому, карциному из клеток Меркеля, мезенхимальную хондросаркому, мезенхимозную метастатический рак груди, метастатическую меланому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, смешанные глиомы, монодермальную тератому, рак ротовой полости, муцинозную карциному, меланому слизистой оболочки, множественную миелому, грибковый микоз, миелодиспластический синдром, рак носовой полости, рак носоглотки, рак шеи, нейробластому, нейроэндокринные опухоли (NET), неходжкинскую лимфому немелкоклеточный рак легких (NSCLC), овсяно-клеточный рак, рак глаза, меланому глаза, олигодендроглиому, рак полости рта, рак полости рта, рак ротоглотки, остеогенную саркому, остеосаркому, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль зародышевых клеток яичников, первичную перитонеальную карциному яичников, стромальную половую карциному яичников опухоль, болезнь Педжета, рак поджелудочной железы, папиллярную карциному, рак околоносовых пазух, рак паращитовидной железы, рак таза, рак полового члена, рак периферических нервов, рак брюшины, рак глотки, феохромоцитомы, пилоцитарную астроцитому, опухоль эпифиза, пинеобластому, рак гипофиза, лимфому первичной центральной нервной системы (CNS), рак простаты, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак лоханки, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому мягких тканей, саркому кости, саркому, рак пазух носа, рак кожи, мелкоклеточный рак легких (SCLC), рак тонкой кишки, рак позвоночника, рак спинной колонки, рак спинного мозга, плоскоклеточный рак, рак желудка, синовиальную саркому, Т-клеточную лимфому, рак яичек, рак горла, тимому/рак тимуса, рак щитовидной железы, рак языка, рак миндалин, рак переходных клеток, рак маточных труб, канальцевый рак, недиагностированный рак, рак мочеочника, рак уретры, аденокарциному матки, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, острый лимфобластный лейкоз Т-клеточного происхождения (T-ALL), лимфобластную лимфому Т-клеточного происхождения (T-LL), периферическую Т-клеточную лимфому,

Т-клеточный лейкоз взрослых, Pre-B ALL, Pre-B-лимфомы, В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, В-клеточный ALL, ALL с положительной филадельфийской хромосомой, CML с положительной филадельфийской хромосомой, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML), острый промиелоцитарный лейкоз (подтип AML), крупный гранулярный лейкоз Т-клеточный хронический лейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому; лимфому, связанную со слизистой оболочкой (MALT), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, крупноклеточную В-лимфому средостения, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны (NMZL); лимфому краевой зоны селезенки (SMZL); внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому; первичную выпотную лимфому; или лимфоматоидный гранулематоз; В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; лимфому/лейкемию селезенки, неклассифицируемую, диффузную красную пульпу селезенки, мелкую В-клеточную лимфому; лимфоплазмоцитарную лимфому; болезни тяжелых цепей, например, болезнь альфа-тяжелых цепей, болезнь тяжелых цепей гамма, болезнь тяжелых цепей М μ , миелому плазматических клеток, солитарную плазмоцитому кости; внекостную плазмоцитому; первичную лимфому кожного фолликулярного центра, большую В-клеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистiocитами, DLBCL, ассоциированную с хроническим воспалением; вирус Эпштейна-Барра (EBV)+ DLBCL пожилых людей; первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому, первичную кожную DLBCL, тип ноги, ALK+большая В-клеточная лимфома, плазмобластная лимфома; В-крупноклеточную лимфому, возникающая при мультицентрической болезни Кастлемана, ассоциированной с HHV8; В-клеточную лимфому, неклассифицируемую, с признаками, промежуточными между диффузной В-крупноклеточной лимфомой или В-клеточной лимфомой, неклассифицируемой, с признаками, промежуточными между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения раком представляет собой злокачественную рабдоидную опухоль, CD8+Т-клеточную лимфому, карциному эндометрия, карциному яичников, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак простаты, почечно-клеточную карциному, меланому, колоректальный рак, саркому (например, саркому мягких тканей, синовиальную саркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, фибросаркому взрослых, альвеолярную саркому мягкой части, ангиосаркому, светлоклеточную саркому, десмопластическую мелкоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, фибромиксоидную саркому, желудочно-кишечную стромальную опухоль, саркому Капоши, липосаркому, лейомиосаркому, злокачественную мезенхимому, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, миксофибросаркому, рабдомиосаркому низкой степени злокачественности), немелкоклеточный рак легких (например, плоскоклеточный рак или аденокарциному), рак желудка или рак груди. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак представляет собой злокачественную рабдоидную опухоль, CD8+Т-клеточную лимфому, карциному эндометрия, карциному яичников, рак мочевого

пузыря, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак простаты, почечно-клеточную карциному, меланому или колоректальный рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак представляет собой саркому (например, синовиальную саркому или саркому Юинга), немелкоклеточный рак легкого (например, плоскоклеточный рак или аденокарциному), рак желудка или рак груди. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак представляет собой саркому (например, синовиальная саркома или саркома Юинга). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения саркома представляет собой синовиальную саркому.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения инфекция представляет собой вирусную инфекцию (например, инфекцию вирусом семейства *Retroviridae*, такую как лентивирусы (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и дельтаретровирусы (например, вирус Т-клеточного лейкоза человека I (HTLV-I), Т-клеточный лейкоз человека) вирус II (HTLV-II)); семейства *Herpadnaviridae* (например, вирус гепатита В (HBV)); семейства *Flaviviridae* (например, вирус гепатита С (HCV)); семейства *Adenoviridae* (например, аденовирус человека); семейства *Herpesviridae* (например, цитомегаловирус человека (HCMV), вирус Эпштейна-Барра, вирус простого герпеса 1 (HSV-1), вирус простого герпеса 2 (HSV-2), вирус герпеса человека 6 (HHV-6), *Herpesvirus K**, CMV, вирус ветряной оспы); семейства *Papillomaviridae* (например, вирус папилломы человека (HPV, HPV E1)); семейства *Parvoviridae* (например, *Parvovirus B19*); семейства *Polyomaviridae* (например, вирус JC и вирус BK); семейства *Paramyxoviridae* (например, вирус кори); или семейства *Togaviridae* (например, вирус краснухи)). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения расстройство представляет собой *Coffin Siris*, нейрофиброматоз (например, NF-1, NF-2 или шванноматоз) или множественную менингиому. В одном из аспектов в описании представлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей или любой из вышеуказанных фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак представляет собой плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, аденокарциному, гепатоцеллюлярный рак и почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, кишечника, груди, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы, почек, печени, легких, шеи, яичников, поджелудочной железы, простаты и желудка; лейкемии; доброкачественные и злокачественные лимфомы, особенно лимфому Беркитта и неходжкинскую лимфому; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелопролиферативные заболевания; саркомы, включая саркому Юинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, миосаркомы, периферическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, глиомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиобластомы, нейробластомы, ганглионевромы, ганглиоглиомы, медуллобластомы, опухоли пинеальных клеток, менингиомы, менингеальные саркомы, нейрофибромы и шванномы; рак кишечника, рак груди, рак простаты, рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, рак яичек, рак

щитовидной железы, астроцитому, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки, меланому; карциносаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса и тератокарциномы. Дополнительные виды рака, которые можно лечить с использованием раскрытых соединений согласно настоящему изобретению, включают, например, острый гранулоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), аденокарциному, аденосаркому, рак надпочечников, карциному коры надпочечников, рак анального канала, анапластическую астроцитому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, базальноклеточную карциному, В-клеточную лимфому, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, рак костного мозга, рак кишечника, рак мозга, глиому ствола головного мозга, рак груди, тройной (эстроген, прогестерон и HER-2) негативный рак груди, двойной негативный рак груди (два из эстрогена, прогестерона и HER-2 отрицательны), одиночный негативный (один из эстрогена, прогестерона и HER-2 отрицательный), положительный по рецепторам эстрогена, HER2-негативный рак груди, эстроген рецепторно-негативный рак молочной железы, рецептор-положительный эстрогеновый рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, рак молочной железы просвета А, рак молочной железы просвета В, Her2-негативный рак молочной железы, HER2-положительный или негативный рак молочной железы, рак молочной железы, негативный по рецепторам прогестерона, рак молочной железы, положительный по рецепторам прогестерона, рецидивирующий рак молочной железы, карциноидные опухоли, шейка матки рак, холангиокарциному, хондросаркому, хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CML), рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную лимфому, кожную меланому, диффузную астроцитому, протоковую карциному *in situ* (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, эпителиоидную саркому, рак пищевода, рак желчного протока, рак желчных протоков, рак глаза, рак маточной трубы, фибросаркому, рак желчного пузыря, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидный рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), мультиформную глиобластому герминогенных опухолей (GBM), глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гемангиоэндотелиому, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак (IDC), инфильтрирующую лобулярную карциному (ILC), воспалительный рак молочной железы (IBC), рак кишечника, рак внутриспеченочных желчных протоков, инвазивный/инфильтрирующий рак груди, островково-клеточный рак, рак челюсти, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, лейомиосаркому, лептоменингеальные метастазы, лейкоз рак губы, липосаркому, рак печени, лобулярную карциному *in situ*, астроцитому низкой степени злокачественности, рак легких, рак лимфатических узлов, лимфома, рак груди у мужчин, медуллярную карциному, медуллобластому, меланому, менингиому, карциному из клеток Меркеля, мезенхимальную хондросаркому, мезенхимозную метастатический рак груди, метастатическую меланому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, смешанные глиомы, монодермальную тератому, рак ротовой полости, муцинозную карциному,

меланому слизистой оболочки, множественную миелому, грибковый микоз, миелодиспластический синдром, рак носовой полости, рак носоглотки, рак шеи, нейробластому, нейроэндокринные опухоли (NET), неходжкинскую лимфому немелкоклеточный рак легких (NSCLC), овсяно-клеточный рак, рак глаза, меланому глаза, олигодендроглиому, рак полости рта, рак полости рта, рак ротоглотки, остеогенную саркому, остеосаркому, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль зародышевых клеток яичников, первичную перитонеальную карциному яичников, стромальную половую карциному яичников опухоль, болезнь Педжета, рак поджелудочной железы, папиллярную карциному, рак околоносовых пазух, рак паращитовидной железы, рак таза, рак полового члена, рак периферических нервов, рак брюшины, рак глотки, феохромоцитому, пилоцитарную астроцитому, опухоль эпифиза, пинеобластому, рак гипофиза, лимфому первичной центральной нервной системы (CNS), рак простаты, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак лоханки, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому мягких тканей, саркому кости, саркому, рак пазух носа, рак кожи, мелкоклеточный рак легких (SCLC), рак тонкой кишки, рак позвоночника, рак спинной колонки, рак спинного мозга, плоскоклеточный рак, рак желудка, синовиальную саркому, Т-клеточную лимфому, рак яичек, рак горла, тимому/рак тимуса, рак щитовидной железы, рак языка, рак миндалин, рак переходных клеток, рак маточных труб, канальцевый рак, недиагностированный рак, рак мочеочника, рак уретры, аденокарциному матки, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, острый лимфобластный лейкоз Т-клеточного происхождения (Т-ALL), лимфобластную лимфому Т-клеточного происхождения (Т-LL), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз взрослых, Pre-B ALL, Pre-B-лимфомы, В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, В-клеточный ALL, ALL с положительной филадельфийской хромосомой, CML с положительной филадельфийской хромосомой, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML), острый промиелоцитарный лейкоз (подтип AML), крупный гранулярный лейкоз Т-клеточный хронический лейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому; лимфому, связанную со слизистой оболочкой (MALT), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, крупноклеточную В-лимфому средостения, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны (NMZL); лимфому краевой зоны селезенки (SMZL); внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому; первичную выпотную лимфому; или лимфоматоидный гранулематоз; В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; лимфому/лейкемию селезенки, неклассифицируемую, диффузную красную пульпу селезенки, мелкую В-клеточную лимфому; лимфоплазмочитарную лимфому; болезни тяжелых цепей, например, болезнь альфа-тяжелых цепей, болезнь тяжелых цепей гамма, болезнь тяжелых цепей Ми, миелому плазматических клеток, солитарную плазмочитому кости; внекостную плазмочитому; первичную лимфому кожного фолликулярного центра, большую В-клеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистiocитами, DLBCL, ассоциированную с хроническим воспалением; вирус Эпштейна-Барра (EBV)+ DLBCL пожилых людей;

первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому, первичную кожную DLBCL, тип ноги, ALK+большая В-клеточная лимфома, плазмобластная лимфома; В-крупноклеточную лимфому, возникающая при мультицентрической болезни Кастлемана, ассоциированной с HHV8; В-клеточную лимфому, неклассифицируемую, с признаками, промежуточными между диффузной В-крупноклеточной лимфомой или В-клеточной лимфомой, неклассифицируемой, с признаками, промежуточными между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения раком представляет собой злокачественную рабдоидную опухоль, CD8+Т-клеточную лимфому, карциному эндометрия, карциному яичников, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак простаты, почечно-клеточную карциному, меланому, колоректальный рак, саркому (например, саркому мягких тканей, синовиальную саркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, фибросаркому взрослых, альвеолярную саркому мягкой части, ангиосаркому, светлоклеточную саркому, десмопластическую мелкоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, фибромиксоидную саркому, желудочно-кишечную стромальную опухоль, саркому Капоши, липосаркому, лейомиосаркому, злокачественную мезенхимому, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, миксофибросаркому, рабдомиосаркому низкой степени злокачественности), немелкоклеточный рак легких (например, плоскоклеточный рак или аденокарциному), рак желудка или рак груди. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак представляет собой злокачественную рабдоидную опухоль, CD8+Т-клеточную лимфому, карциному эндометрия, карциному яичников, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак простаты, почечно-клеточную карциному, меланому или колоректальный рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак представляет собой саркому (например, синовиальную саркому или саркому Юинга), немелкоклеточный рак легкого (например, плоскоклеточный рак или аденокарциному), рак желудка или рак груди. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рак представляет собой саркому (например, синовиальная саркома или саркома Юинга). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения саркома представляет собой синовиальную саркому.

В другом аспекте в описании представлен способ лечения вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. Данный способ включает введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей или любой из вышеуказанных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения вирусная инфекция представляет собой инфекцию вирусом семейства Retroviridae, такую как лентивирусы (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и дельтаретровирусы (например, вирус Т-клеточного лейкоза человека I (HTLV-I), Т-клеточный лейкоз человека вирус II (HTLV-II)); семейства Hepadnaviridae (например, вирус гепатита В (HBV)); семейства Flaviviridae (например, вирус гепатита С (HCV)); семейства Adenoviridae (например,

аденовирус человека), семейства *Herpesviridae* (например, цитомегаловирус человека (HCMV), вирус Эпштейна-Барра, вирус простого герпеса 1 (HSV-1), вирус простого герпеса 2 (HSV-2), вирус герпеса человека 6 (HHV-6), *Herpesvirus K**, CMV, вирус ветряной оспы); семейства *Papillomaviridae* (например, вирус папилломы человека (HPV, HPV E1)); семейства *Parvoviridae* (например, Parvovirus B19); семейства *Polyomaviridae* (например, вирус JC и вирус BK); семейства *Paramyxoviridae* (например, вирус кори), семейства *Togaviridae* (например, вирус краснухи)).

В другом варианте реализации настоящего изобретения любого из вышеуказанных способов способ дополнительно включает введение субъекту дополнительной противораковой терапии (например, химиотерапевтического или цитотоксического агента или лучевой терапии).

В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения дополнительная противораковая терапия представляет собой: химиотерапевтический или цитотоксический агент (например, доксорубин или ифосфамид), агент, индуцирующий дифференцировку (например, ретиноевую кислоту, витамин D, цитокины), гормональный агент, иммунологический агент или антиангиогенный агент. Химиотерапевтические и цитотоксические агенты включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие агенты, цитотоксические антибиотики, антиметаболиты, алкалоиды барвинка, этопозиды и другие (например, паклитаксел, таксол, доцетаксел, таксотер, цис-платина). Список дополнительных соединений, обладающих противораковой активностью, можно найти в L. Brunton, B. Chabner и B. Knollman (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition, 2011, McGraw Hill Companies, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк.

В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения соединение по данному изобретению и дополнительную противоопухолевую терапию и любое из вышеуказанных соединений или фармацевтических композиций вводят в пределах 28 дней друг от друга (например, в пределах 21, 14, 10, 7, 5, 4, 3, 2 или 1 дня) или в течение 24 часов (например, 12, 6, 3, 2 или 1 час; или одновременно) каждый в количестве, которое в совокупности эффективно для лечения субъекта.

Химические термины

Терминология предназначена для описания конкретных вариантов реализации настоящего изобретения и не предназначена для ограничения объема описания.

Для любого из следующих химических определений число после атомного символа указывает на общее количество атомов этого элемента, которые присутствуют в конкретном химическом фрагменте. Как будет понятно, при необходимости могут присутствовать другие атомы, такие как атомы водорода или группы заместителей, как описано в данном документе, для удовлетворения валентностей атомов. Например, незамещенная C_2 алкильная группа имеет формулу $-CH_2CH_3$. При использовании с группами, определенными в данном документе, ссылка на количество атомов углерода включает двухвалентный углерод в ацетальных и кетальных группах, но не включает

карбонильный углерод в ацильных, сложноэфирных, карбонатных или карбаматных группах. Ссылка на количество атомов кислорода, азота или серы в гетероарильной группе включает только те атомы, которые образуют часть гетероциклического кольца.

В данном документе фраза в форме «необязательно замещенный X» (например, необязательно заменяет алкил) предназначена для эквивалента «X, где X представляет собой необязательно замещенный» (например, «алкил, где указанный алкил является необязательно замещенным»). Это не означает, что признак «X» (например, алкил) сам по себе является необязательным. Как описано в данном документе, определенные представляющие интерес соединения могут содержать один или более «необязательно замещенных» фрагментов. В общем, термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, означает, что один или более атомов водорода обозначенного фрагмента заменены подходящим заместителем, например, любым из заместителей или групп, описанных в данном документе. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждой замещаемой позиции группы, а когда существует возможность замещения более одной позиции в любой данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть одинаковыми или разными в каждой позиции. Комбинации заместителей, предусмотренных в данном описании, предпочтительно представляют собой соединения, которые приводят к образованию стабильных или химически приемлемых соединений. В контексте данного документа термин «стабильный» относится к соединениям, которые по существу не изменяются при воздействии условий, позволяющих их получить, обнаружить и, в конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, извлечь, очистить и применить их для одной или более целей, описанных в данном документе.

В контексте данного документа термин «алифатический» относится к насыщенному или ненасыщенному, линейному, разветвленному или циклическому углеводороду. Подразумевается, что «алифатический» в данном документе включает, но не ограничивается ими, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил, и, таким образом, включает каждое из данных определений. В одном варианте реализации настоящего изобретения термин «алифатический» используется для обозначения тех алифатических групп, которые содержат 1-20 атомов углерода. Алифатическая цепь может быть, например, мононенасыщенной, диненасыщенной, триненасыщенной или полиненасыщенной или алкинил. Ненасыщенные алифатические группы могут иметь цис- или транс-конфигурацию. В одном варианте реализации настоящего изобретения алифатическая группа содержит от 1 до около 12 атомов углерода, в более общем случае от 1 до около 6 атомов углерода или от 1 до около 4 атомов углерода. В одном варианте реализации настоящего изобретения алифатическая группа содержит от 1 до около 8 атомов углерода. В определенных вариантах реализации настоящего изобретения алифатическая группа представляет собой C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅ или C₁-C₆. Указанные диапазоны, в контексте данного документа, указывают на

алифатическую группу, в которой каждый член диапазона, описанного как независимый вид. Например, термин C₁-C₆ алифатическая группа в контексте данного документа означает линейную или разветвленную группу алкила, алкенила, или алкинила, содержащую от 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и означает, что каждый из них описан как независимый вид. Например, термин C₁-C₄ алифатическая группа в контексте данного документа означает линейную или разветвленную группу алкила, алкенила, или алкинила, содержащую от 1, 2, 3 или 4 атомов углерода, и означает, что каждый из них описан как независимый вид. В одном варианте реализации настоящего изобретения алифатическая группа замещена одной или более функциональными группами, что приводит к образованию стабильного фрагмента.

Термин «гетероалифатический» в контексте данного документа относится к алифатическому фрагменту, который содержит по меньшей мере один гетероатом в цепи, например амин, карбонил, карбокси, оксо, тию, фосфат, фосфонат, азот, фосфор, кремний или атомы бора вместо атома углерода. В одном варианте реализации настоящего изобретения единственный гетероатом представляет собой азот. В одном варианте реализации настоящего изобретения единственный гетероатом представляет собой кислород. В одном варианте реализации настоящего изобретения единственный гетероатом представляет собой серу. «Гетероалифатический» включает в себя, но не ограничивается ими, гетероалкильные, гетероалкенильные, гетероалкинильные, гетероциклоалкильные, гетероциклоалкенильные и гетероциклоалкинильные фрагменты. В одном варианте реализации настоящего изобретения «гетероалифатическая» используется для обозначения гетероалифатической группы (циклической, ациклической, замещенной, незамещенной, разветвленной или неразветвленной), имеющей 1-20 атомов углерода. В одном варианте реализации настоящего изобретения гетероалифатическая группа является необязательно замещенной способом, который приводит к образованию стабильного фрагмента. Неограничивающими примерами гетероалифатических фрагментов являются полиэтиленгликоль, полиалкиленгликоль, амид, полиамид, полилактид, полигликолид, простой тиоэфир, простой эфир, алкил-гетероцикл-алкил, -О-алкил-О-алкил и -О-алкил-О-галогеналкил.

Термин «ацил», в контексте данного документа, представляет собой водород или алкильную группу, которая присоединена к исходной молекулярной группе через карбонильную группу, как определено в данном документе, и проиллюстрирована формилом (т. е. карбоксиальдегидной группой), ацетилом, трифторацетилом, пропионоилом и бутаноилом. Примеры незамещенных ацильных групп включают от 1 до 6, от 1 до 11 или от 1 до 21 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «алкил» относится к одновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 20 атомов углерода (например, от 1 до 16 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода). «Алкилен» представляет собой двухвалентную алкильную группу.

Термин «алкенил», в контексте данного документа, отдельно или в сочетании с другими группами, относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, имеющему двойную углерод-углеродную связь и имеющему от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 16 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 или 2 атомов углерода). «Алкенилен» представляет собой двухвалентную алкенильную группу.

Термин «алкинил», в контексте данного документа, отдельно или в сочетании с другими группами, относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, имеющему тройную углерод-углеродную связь и имеющему от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 16 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 или 2 атомов углерода). «Алкинилен» представляет собой двухвалентную алкинильную группу.

В контексте данного документа термин «амино» означает $N(R^{N1})_2$, где каждый R^{N1} независимо представляет собой H, OH, NO_2 , $N(R^{N2})_2$, SO_2OR^{N2} , SO_2R^{N2} , SOR^{N2} , Защитную группу, алкил, алкокси, арил, арилалкил, циклоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие, описанные в данном документе), причем каждая из перечисленных групп R^{N1} может быть необязательно замещены; или два R^{N1} объединяются с образованием алкилена или гетероалкилена, и при этом каждый R^{N2} независимо представляет собой H, алкил или арил. Амино-группы соединений, описанных в данном изобретении, могут представлять собой незамещенные амино (т.е. NH_2) или замещенные амино (т. е., $N(R^{N1})_2$).

В контексте данного документа термин «арил» относится к ароматическому моно- или поликарбоциклическому радикалу из, например, 6-12 атомов углерода, имеющему по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,2-дигидронафтил, инданил и 1H-инденил.

Термин «арилалкил», в контексте данного документа, представляет собой алкильную группу, замещенную арильной группой. Типичные незамещенные арилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C_1 - C_6 алкил C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_{10} алкил C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_{20} алкил C_6 - C_{10} арил), например, бензил и фенэтил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения алкил и арил, каждый, может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как определено в данном описании для соответствующих групп.

Термин «азидо», в контексте данного документа, представляет собой группу $-N_3$.

В контексте данного документа термин «мостиковый циклил» относится к мостиковой полициклической группе из 5-20 атомов, содержащей от 1 до 3 мостиков. Мостиковый циклил включает мостиковый карбоциклил (например, норборнил) и мостиковый гетероциклил (например, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан).

В контексте данного документа термин «циано» представляет группу $-CN$.

В контексте данного документа термин «карбоциклил» относится к неароматической C_3 - C_{12} , моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) структуре, в которой кольца образованы атомами углерода. Карбоциклильные структуры включают циклоалкильные группы (например, циклогексил) и ненасыщенные карбоциклические радикалы (например, циклогексенил). Полициклический карбоциклил включает спироциклический карбоциклил, мостиковый карбоциклил и конденсированный карбоциклил. «Карбоциклилен» представляет собой двухвалентную карбоциклильную группу.

В контексте данного документа термин «циклоалкил» относится к насыщенному, неароматическому, одновалентному моно- или поликарбоциклическому радикалу, содержащему от 3 до 10, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Этот термин дополнительно проиллюстрирован такими радикалами, как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, норборнил и адамантил.

Термины «галоген» в контексте данного документа означают радикал фтора (фтор), хлора (хлор), брома (бром) или иода (иод).

В контексте данного документа термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, как определено в данном документе, в которой один или более составляющих атомов углерода замещены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гетероалкильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как описано в данном документе, для алкильных групп. Примерами гетероалкильных групп являются «алкокси», который в контексте данного документа относится к алкил-О- (например, метокси и этиокси) и «алкиламино», который в данном контексте относится к $-N(\text{алкил})R^{\text{Na}}$, где R^{Na} представляет собой H или алкил (например, метиламино). «Гетероалкилен» представляет собой двухвалентную гетероалкильную группу.

В контексте данного документа термин «гетероалкенил» относится к алкенильной группе, как определено в данном документе, в которой один или более составляющих атомов углерода замещены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гетероалкенильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как описано в данном документе, для алкенильных групп. Примерами гетероалкенильных групп являются «алкенокси», который в контексте данного документа относится к алкенил-О-. «Гетероалкенилен» представляет собой двухвалентную гетероалкенильную группу.

В контексте данного документа термин «гетероалкинил» относится к алкинильной группе, как определено в данном документе, в которой один или более составляющих атомов углерода замещены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гетероалкинильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как описано в данном документе, для алкинильных групп. Примерами гетероалкинильных групп являются «алкинокси», который в контексте данного документа относится к алкинил-О-.

«Гетероалкинилен» представляет собой двухвалентную гетероалкинильную группу.

В контексте данного документа термин «гетероарил» относится к ароматической моноциклической или полициклической структуре из 5-12 атомов, имеющей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 кольцевых атома, выбранных из азота, кислорода и серы, с оставшимися атомами кольца, представляющими собой углерод. Один или два кольцевых атома углерода гетероарильной группы могут быть заменены карбонильной группой. Примерами гетероарильных групп являются пиридил, пирозолил, бензооксазолил, бензоимидазолил, бензотиазолил, имидазолил, оксаксолил и тиазолил. «Гетероарилен» представляет собой двухвалентную гетероарильную группу.

Термин «гетероарилалкил», в контексте данного документа, представляет собой алкильную группу, замещенную гетероарильной группой. Иллюстративные незамещенные гетероарилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C₁-C₆ алкил C₂-C₉ гетероарил, C₁-C₁₀ алкил C₂-C₉ гетероарил или C₁-C₂₀ алкил C₂-C₉ гетероарил). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения алкил и гетероарил, каждый, может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как определено в данном описании для соответствующих групп.

Термин «гетероциклил» в контексте данного документа относится к моноциклическому или полициклическому радикалу (например, бициклическому или трициклическому), имеющему от 3 до 12 атомов, имеющему по меньшей мере одно неароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома, выбранных из N, O, или S, и нет ароматического кольца, содержащего какие-либо атомы N, O или S. Полициклический гетероциклил включает спироциклический гетероциклил, мостиковый гетероциклил и конденсированный гетероциклил. Примеры гетероциклильных групп включают, но не ограничиваются ими, морфолинил, тиоморфолинил, фурил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пирролидин, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и 1,3-диоксанил. «Гетероциклилен» представляет собой двухвалентную гетероциклильную группу.

В контексте данного документа термин «гетероциклилалкил» представляет собой алкильную группу, замещенную гетероциклильной группой. Иллюстративные незамещенные гетероциклилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C₁-C₆ алкил C₂-C₉ гетероциклил, C₁-C₁₀ алкил C₂-C₉ гетероциклил или C₁-C₂₀ алкил C₂-C₉ гетероциклил). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения алкил и гетероциклил, каждый, может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как определено в данном описании для соответствующих групп.

Термин «гидроксиалкил» в контексте данного документа представляет собой алкильную группу, замещенную -ОН-группой.

В контексте данного документа термин «гидроксил» представляет собой группу -ОН.

В контексте данного документа термин «имин» означает группу $=NR^N$, где R^N представляет собой, например, H или алкил.

В контексте данного документа термин «N-защитная группа» представляет собой те группы, которые предназначены для защиты аминогруппы от нежелательных реакций во время применения методик синтеза. Обычно используемые N-защитные группы раскрыты в Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1999). N-защитные группы включают, но не ограничиваются ими, ацильную, арилоильную или карбамильную группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, α -хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил и хиральные вспомогательные вещества, такие как защищенные или незащищенные D, L, или D, L-аминокислоты, такие как аланин, лейцин и фенилаланин; сульфонилодержащие группы, такие как бензолсульфонил и п-толуолсульфонил; карбамат, образующий группы, такие группы как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α -диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, т-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил и фенилтиокарбонил, арилалкил, такие группы как бензил, трифенилметил и бензилоксиметил, и силил, такой как триметилсилил. Предпочтительные Nзащитными группами являются аллилоксикарбонил (alloc), формил, ацетил, бензоил, пивалоил, т-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, т-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

В контексте данного документа термин «нитро» означает группу $-NO_2$.

Термин «оксо» в контексте данного документа представляет собой группу $=O$.

Термин «тиол», в контексте данного документа, представляет собой группу $-SH$.

Алкильную, алкенильную, алкинильную, гетероалкильную, гетероалкенильную, гетероалкинильную, карбоциклильную (например, циклоалкильную), арильную, гетероарильную и гетероциклильную группы могут быть замещенными или незамещенными. В случае замещения обычно присутствует от 1 до 4 заместителей, если не указано иное. Заместители включают, например: алкил (например, незамещенный и замещенный, где заместители включают любую группу, описанную в данном документе, например, арил, галоген, гидроксильный), арил (например, замещенный и незамещенный фенил), карбоциклил (например, замещенный и незамещенный циклоалкил), галоген

(например, фтор), гидроксил, гетероалкил (например, замещенный и незамещенный метокси, этокси или тиаалкокси), гетероарил, гетероциклил, амино (например, NH_2 или моно- или диалкиламино), азидо, циано, нитро, оксо, сульфонил или тиол. Арильная, карбоциклическая (например, циклоалкильная), гетероарильная и гетероциклическая группы также могут быть замещены алкилом (незамещенным и замещенным, таким как арилалкил (например, замещенный и незамещенный бензил)).

Соединения, описанные в данном изобретении, (например, соединения по данному изобретению) могут иметь один или более асимметричных атомов углерода и могут существовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистые диастереоизомеры, смеси диастереоизомеров, диастереоизомерные рацематы или смеси диастереоизомерных рацематов. Оптически активные формы можно получить, например, разделением рацематов, асимметричным синтезом или асимметричной хроматографией (хроматография с хиральным адсорбентом или элюентом). То есть некоторые из описанных соединений могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры представляют собой соединения, которые различаются только своим пространственным расположением. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные изображения которых не могут совмещаться при наложении друг на друга, чаще всего потому, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода, который действует как хиральный центр. «Энантиомер» означает одну из пары молекул, которые являются зеркальным отображением друг друга и не могут совмещаться при наложении друг на друга. Диастереомеры представляют собой стереоизомеры, которые не связаны как зеркальные изображения, чаще всего потому, что они содержат два или более асимметрично замещенных атома углерода и представляют собой конфигурацию заместителей вокруг одного или более хиральных атомов углерода. Энантиомеры соединения могут быть получены, например, путем отделения энантиомера от рацемата с использованием одного или более хорошо известных методов и способов, таких как, например, хиральная хроматография и основанные на ней методы разделения. Соответствующий метод и/или метод отделения энантиомера соединения, описанного в данном документе, от рацемической смеси может быть легко определен специалистами в данной области. «Рацемат» или «рацемическая смесь» означает соединение, содержащее два энантиомера, при этом такие смеси не проявляют оптической активности; т. е. они не вращают плоскость поляризованного света. «Геометрический изомер» означает изомеры, которые различаются ориентацией атомов-заместителей по отношению к двойной углерод-углеродной связи, циклоалкильному кольцу или мостиковой бициклической системе. Атомы (кроме H) на каждой стороне двойной углерод-углеродной связи могут быть в E (заместители находятся на противоположных сторонах двойной углерод-углеродной связи) или Z (заместители ориентированы с одной стороны) конфигурации. «R», «S», «S*», «R*», «E», «Z», «цис» и «транс» обозначают конфигурации относительно ядра молекулы. Некоторые из описанных соединений могут существовать в атропоизомерных

формах. Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, являющиеся следствием затрудненного вращения вокруг одинарных связей, где стерический деформационный барьер для вращения достаточно высок, чтобы сделать возможным выделение конформеров. Соединения, описанные в данном документе (например, соединения по данному изобретению) могут быть получены в виде индивидуальных изомеров либо путем изомер-специфического синтеза, либо выделены из смеси изомеров. Обычные методы разделения включают образование соли свободного основания каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активной кислоты (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания), образование соли кислотной формы каждого изомера изомерной пары, с использованием оптически активного амина (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободной кислоты), образование сложного эфира или амида каждого из изомеров изомерной пары с использованием оптически чистой кислоты, амина или спирта (с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного компонента) или разделение изомерной смеси исходного материала или конечного продукта с использованием разнообразных хорошо известных хроматографических методов. Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе относительно других стереоизомеров. Когда один энантиомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Когда один диастереомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный диастереомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Процентная оптическая чистота представляет собой отношение веса энантиомера или веса энантиомера к весу его оптического изомера. Диастереомерная чистота по массе представляет собой отношение массы одного диастереомера к массе всех диастереомеров. Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер по меньшей мере чистый на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по мольной доли относительно других стереоизомеров. Когда один энантиомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по мольной доле. Когда один диастереомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный диастереомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по мольной доле. Процент чистоты по мольной доле представляет собой соотношение молей энантиомера или количества молей энантиомера плюс молей его оптического изомера. Подобным образом, процентная чистота по мольной доле представляет собой соотношение молей диастереомера или молей диастереомера плюс молей его изомера. Когда описываемое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии, и соединение имеет по меньшей

мере один хиральный центр, следует понимать, что название или структура охватывает либо энантиомер соединения, не содержащего соответствующего оптического изомера, рацемическая смесь соединения или смесей, обогащены одним энантиомером относительно его соответствующего оптического изомера. Когда раскрытое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии и имеет два или более хиральных центра, следует понимать, что название или структура охватывает диастереомер, свободный от других диастереомеров, ряд диастереомеров, свободные от других диастереомерных пар, смеси диастереомеров, смеси диастереомерных пар, смеси диастереомеров, в которых один диастереомер обогащен по отношению к другому диастереомеру (ам), или смеси диастереомеров, в которых один или более диастереомеров обогащены по отношению к другим диастереомерам. Данное изобретение охватывает все эти формы.

Соединения по настоящему описанию также включают все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. «Изотопы» относятся к атомам, имеющим одинаковый атомный номер, но разные массовые числа, возникающие в результате различного количества нейтронов в ядрах. Например, изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий.

Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и иода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Изотопно-меченые соединения (например, те, которые помечены ^3H и ^{14}C) могут быть пригодны в анализах распределения соединения или субстрата в тканях. Изотопы трития (т. е., ^3H) и углерода-14 (т. е., ^{14}C) могут быть пригодны из-за простоты их приготовления и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е., ^2H) может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или уменьшенные требования к дозировке). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения один или более атомов водорода заменяют на ^2H или ^3H , или один или более атомов углерода заменяют на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод. Изотопы, излучающие позитроны, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F пригодны для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения занятости рецептора экзаминального субстрата. Получение изотопно меченых соединений известно специалистам в данной области. Например, меченые изотопами соединения обычно можно получить с помощью следующих процедур, аналогичных тем, которые описаны для соединений по настоящему изобретению, описанных в данном документе, путем замены реагента, меченного изотопами, на реагент, не меченный изотопами.

Как известно в данной области, многие химические соединения могут принимать множество различных твердых форм, таких как, например, аморфные формы или

15 лет, 16 лет, 17 лет, 18 лет или 19 лет). Неограничивающие примеры саркомы мягких тканей у взрослых включают, но не ограничиваются ими, синовиальную саркому, фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, дерматофибросаркому, липосаркому, лейомиосаркому, гемангиосаркому, саркому Капоши, лимфангиосаркому, злокачественную опухоль оболочки периферических нервов/нейрофибросаркому, экстраскелетную хондросаркому, экстраскелетную остеосаркому, экстраскелетную миксоидную хондросаркому и экстраскелетную мезенхимальную.

В контексте данного документа термин «антисмысловой» относится к нуклеиновой кислоте, содержащей полинуклеотид, который в достаточной степени комплементарен всему или части гена, первичному транскрипту или процессированной мРНК, чтобы препятствовать экспрессии эндогенного гена (например, BRD9). «Комплементарные» полинуклеотиды представляют собой те, которые способны к спариванию оснований в соответствии со стандартными правилами комплементарности Уотсона-Крика. В частности, пурины образуют пару оснований с пиримидинами с образованием комбинации гуанина в паре с цитозином (G:C) и аденина в паре либо с тиминном (A:T) в случае ДНК, либо аденином в паре с урацилом (A:U) в случае РНК. Понятно, что два полинуклеотида могут гибридизоваться друг с другом, даже если они не полностью комплементарны друг другу, при условии, что каждый имеет по меньшей мере одну область, которая по существу комплементарна другой.

Термин «антисмысловая нуклеиновая кислота» включает одноцепочечные РНК, а также кассеты экспрессии двухцепочечной ДНК, которые можно транскрибировать для получения антисмысловой РНК. «Активные» антисмысловые нуклеиновые кислоты представляют собой молекулы антисмысловой РНК, которые способны селективно гибридизоваться с первичным транскриптом или мРНК, кодирующими полипептид, имеющий по меньшей мере 80% идентичности последовательностей (например, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% идентичности или более) с целевой полипептидной последовательностью (например, полипептидной последовательностью BRD9). Антисмысловая нуклеиновая кислота может быть комплементарной всей кодирующей цепи или только ее части. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антисмысловая молекула нуклеиновой кислоты является антисмысловой по отношению к «кодирующей области» кодирующей цепи нуклеотидной последовательности. Термин «кодирующая область» относится к области нуклеотидной последовательности, содержащей кодоны, которые транслируются в аминокислотные остатки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антисмысловая молекула нуклеиновой кислоты является антисмысловой по отношению к «некодирующей области» кодирующей цепи нуклеотидной последовательности. Термин «некодирующая область» относится к последовательностям 5' и 3', фланкирующим кодирующую область, которые не транслируются в аминокислоты (т. е. также называемые нетранслируемыми областями 5' и 3'). Антисмысловая молекула нуклеиновой кислоты может быть комплементарной всей кодирующей области мРНК или может быть

антисмысловой только по отношению к части кодирующей или некодирующей области мРНК. Например, антисмысловой олигонуклеотид может быть комплементарным к области, окружающей сайт начала трансляции. Антисмысловой олигонуклеотид может иметь длину, например, около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 нуклеотидов.

В контексте данного документа термин «комплекс BAF» относится к комплексу факторов, связанных с BRG1 или HRBM, в клетке человека.

В контексте данного документа термин «расстройство, связанное с комплексом BAF» относится к расстройству, которое вызвано или на которое влияет уровень и/или активность комплекса BAF.

В контексте данного документа термины «комплекс GBAF» и «GBAF» относятся к комплексу ремоделирования хроматина АТФазы SWI/SNF в клетке человека. Субъединицы комплекса GBAF могут включать, но не ограничиваются ими, ACTB, ACTL6A, ACTL6B, BICRA, BICRAL, BRD9, SMARCA2, SMARCA4, SMARCC1, SMARCD1, SMARCD2, SMARCD3 и SS18. Термин «рак» относится к состоянию, вызванному пролиферацией злокачественных неопластических клеток, таких как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы.

В контексте данного документа термин «BRD9» относится к бромодомен-содержащему белку 9, компоненту комплекса BAF (BRG1- или BRM-ассоциированные факторы), комплексу ремоделирования хроматина АТФазы SWI/SNF и принадлежит к семейству IV белков, содержащих бромодомен. BRD9 кодируется геном BRD9, последовательность нуклеиновых кислот которого представлена в SEQ ID NO: 1. Термин «BRD9» также относится к природным вариантам белка BRD9 дикого типа, таким как белки, имеющие по меньшей мере 85% идентичности (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% идентичности или более) к аминокислотной последовательности BRD9 дикого типа, которая изложена в SEQ ID NO: 2.

В контексте данного документа термин «расстройство, связанное с BRD9» относится к расстройству, которое вызвано или на которое влияет уровень и/или активность BRD9. Термин «рак» относится к состоянию, вызванному пролиферацией злокачественных неопластических клеток, таких как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы.

В контексте данного документа «комбинированная терапия» или «вводимая в комбинации» означает, что два (или более) разных агента или лечения вводят субъекту как часть определенной схемы лечения для конкретного заболевания или состояния. Схема лечения определяет дозы и периодичность введения каждого агента, так что эффекты отдельных агентов на субъекта перекрываются. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения доставка двух или более агентов является одновременной или сопутствующей, и агенты могут быть составлены совместно. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения два или более агента не входят в состав совместно и вводятся последовательно как часть предписанного режима. В

некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение двух или более агентов или методов лечения в комбинации таково, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с расстройством, больше, чем то, что наблюдалось бы с одним агентом или лечением, проводимым отдельно или в отсутствие другого. Эффект двух видов лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более сильным, чем аддитивный (например, синергическим). Последовательное или практически одновременное введение каждого терапевтического агента осуществляется любым подходящим путем, включая, помимо прочего, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через ткани слизистой оболочки. Терапевтические агенты можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент комбинации может вводиться внутривенной инъекцией, тогда как второй терапевтический агент комбинации может вводиться перорально.

«Соединение по настоящему изобретению» и аналогичные термины, используемые в данном документе, независимо от того, указано ли оно явным образом или нет, относятся к соединениям, пригодным для лечения связанных с BAF расстройств (например, рака или инфекции), описанных в данном документе, включая, например, соединения **формулы I** или **формулы II** (например, соединения Таблиц 2A, 2B и 2C), а также их соли (например, фармацевтически приемлемые соли), сольваты, гидраты, стереоизомеры (включая атропоизомеры) и таутомеры. Специалисты в данной области поймут, что определенные соединения, описанные в данном документе, могут существовать в одном или более различных изомерах (например, стереоизомерах, геометрических изомерах, атропоизомерах и таутомерах) или в виде изотопных форм (например, в которых один или более атомов замещены другим изотопом атома, например, водород, замещенный дейтерием). Если иное не указано или не ясно из контекста, можно понимать, что изображенная структура представляет любую такую изомерную или изотопную форму, индивидуально или в комбинации. Соединения, описанные в данном документе, могут быть асимметрическими (например, имеющими один или большее количество стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему описанию, которые содержат асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных материалов известны в данной области техники, как, например, разделение рацемических смесей или с помощью стереоселективного синтеза. В описанных в данном документе соединениях также могут присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и тому подобное, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем описании. Цис и транс геометрические изомеры соединений по настоящему описанию описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения одно или более соединений,

изображенных в данном документе, могут существовать в различных таутомерных формах. Как будет ясно из контекста, если явно не исключено, ссылки на такие соединения охватывают все такие таутомерные формы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таутомерные формы возникают вследствие обмена одинарной связи с соседней двойной связью и сопутствующего перехода протона. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таутомерная форма может представлять собой прототропный таутомер, который представляет собой изомерные состояния протонирования, имеющие ту же эмпирическую формулу и общий заряд, что и эталонная форма. Примерами фрагментов с прототропными таутомерными формами являются пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары амид-имидная кислота, пары енамин-имин и кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, такая как 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, и 1Н- и 2Н-пиразол. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таутомерные формы могут находиться в равновесии или стерически заблокированы в одной форме посредством соответствующего замещения. В определенных вариантах реализации настоящего изобретения таутомерные формы являются результатом взаимного превращения ацетала.

В контексте данного документа термин «разрушитель» относится к низкомолекулярному соединению, включающему деструктирующий фрагмент, где соединение взаимодействует с белком (например, BRD9) способом, который приводит к деструкции белка, например, связывание соединения приводит по меньшей мере к 5% снижению уровня белка, например, в клетке или субъекте.

В контексте данного документа термин «деструктирующий фрагмент» относится к фрагменту, связывание которого приводит к деструкции белка, например, BRD9. В одном примере фрагмент связывается с протеазой или убиквитинлигазой, которая метаболизирует белок, например BRD9.

Под «определением уровня белка» подразумевается обнаружение белка или мРНК, кодирующей белок, методами, известными в данной области, прямо или косвенно. «Прямое определение» означает выполнение процесса (например, выполнение анализа или теста на образце или «анализ образца», как этот термин определен в данном документе) для получения физического объекта или значения. «Косвенное определение» относится к получению физического объекта или значения от другой стороны или источника (например, сторонней лаборатории, которая напрямую получила физический объект или значение). Методы измерения уровня белка обычно включают, но не ограничиваясь ими, вестерн-блоттинг, иммуноблоттинг, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммуноанализ (RIA), иммунопреципитацию, иммунофлуоресценцию, поверхностный плазмонный резонанс, хемилюминесценцию, флуоресцентную поляризацию, фосфоресценцию, иммуногистохимический анализ, масс-спектрометрия с матричной лазерной десорбцией/ионизацией по времени пролета (MALDI-TOF), жидкостную хроматографию (ЖХ), масс-спектрометрию,

микроцитометрию, микроскопию, сортировку клеток с активацией флуоресценции (FACS) и проточную цитометрию, а также анализы, основанные на свойствах белка, включая, но не ограничиваясь ими, ферментативную активность или взаимодействие с другими белками-партнерами. Способы измерения уровней мРНК известны в данной области.

В контексте данного документа термины «эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» и «достаточное количество» агента, которое снижает уровень и/или активность BRD9 (например, в клетке или субъекте), описанные в данном документе, относятся к количеству, достаточному чтобы при введении субъекту, включая человека, оказывать благоприятные или желаемые результаты, включая клинические результаты, и, как таковое, «эффективное количество» или синоним данного слова зависит от контекста, в котором он применяется. Например, в контексте лечения рака это количество агента, которое снижает уровень и/или активность BRD9, достаточное для достижения ответа на лечение по сравнению с ответом, полученным без введения агента, который снижает уровень и/или активность BRD9. Количество данного агента, которое снижает уровень и/или активность BRD9, описанного в данном документе, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от различных факторов, таких как данный агент, фармацевтический состав, путь введения, тип заболевания или расстройство, личность субъекта (например, возраст, пол и/или вес) или хозяина, подвергаемого лечению, и т. п., но, тем не менее, могут быть определены обычным образом специалистом в данной области. Также в контексте данного документа «терапевтически эффективное количество» агента, которое снижает уровень и/или активность BRD9 по настоящему описанию, представляет собой количество, которое приводит к благоприятному или желаемому результату у субъекта по сравнению с контролем. Как определено в данном документе, терапевтически эффективное количество агента, которое снижает уровень и/или активность BRD9 по настоящему описанию, может быть легко определено обычным специалистом обычными методами, известными в данной области. Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

В контексте данного документа термин «ингибитор» относится к любому агенту, который снижает уровень и/или активность белка (например, BRD9). Неограничивающие примеры ингибиторов включают низкомолекулярные ингибиторы, деструкторы, антитела, ферменты или полинуклеотиды (например, миРНК).

Термин «агент ингибирующей РНК» относится к РНК или ее аналогу, имеющим достаточную комплементарность последовательности к РНК-мишени, чтобы направлять РНК-интерференцию. Примеры также включают ДНК, которая может быть использована для создания РНК. РНК-интерференция (РНКи) относится к специфичному для последовательности или селективному процессу, посредством которого молекула мишени (например, ген, белок или РНК мишень) подавляется. Как правило, интерферирующая РНК («иРНК») представляет собой двухцепочечную короткую интерферирующую РНК (миРНК), короткую шпилечную РНК (кшРНК) или одноцепочечную микро-РНК (миРНК),

которая приводит к каталитической деградации определенных мРНК, и также может использоваться для снижения или подавления экспрессии гена.

Под «уровнем» подразумевается уровень белка или мРНК, кодирующей белок, по сравнению с эталоном. Эталон может представлять собой любой подходящий эталон как описано в данном документе. Под «пониженным уровнем» или «повышенным уровнем» белка подразумевается уменьшение или увеличение уровня белка по сравнению с эталоном (например, уменьшение или увеличение на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 150%, около 200%, около 300%, около 400%, около 500%, или более; уменьшение или увеличение более чем на около 10%, около 15%, около 20%, около 50%, около 75%, около 100% или около 200% по сравнению с эталоном; уменьшение или увеличение менее чем в около 0,01 раза, в около 0,02 раза, в около 0,1 раза, в около 0,3 раза, в около 0,5 раза, в около 0,8 раза или менее; или увеличение более чем в около 1,2 раза, в около 1,4 раза, в около 1,5 раза, в около 1,8 раза, в около 2,0 раза, в около 3,0 раза, в около 3,5 раза, в около 4,5 раза, в около 5,0 раз, в около 10 раз, в около 15 раз, в около 20 раз, в около 30 раз, в около 40 раз, в около 50 раз, в около 100 раз, в около 1000 раз или более). Уровень белка может быть выражен в массе/объеме (например, г/дл, мг/мл, мкг/мл, нг/мл) или в процентах по отношению к общему белку или мРНК в образце.

Термины «миРНК» и «микроРНК» относятся к РНК-агенту, предпочтительно одноцепочечному агенту, длиной около 10-50 нуклеотидов, предпочтительно около 15-25 нуклеотидов в длину, который способен направлять или опосредовать РНК-интерференцию. Встречающиеся в природе миРНК генерируют Dicer из предшественников РНК «стебель-петля» (т. е. пре-миРНК). Термин «Dicer» в контексте данного документа включает Dicer, а также любой ортолог или гомолог Dicer, способный преобразовывать структуры дцРНК в миРНК, микроРНК, микроРНК-подобные или миРНК-подобные молекулы. Термин микроРНК («миРНК») используется взаимозаменяемо с термином «малая временная РНК» («мвРНК») на основании того факта, что было обнаружено, что встречающиеся в природе миРНК экспрессируются во временной форме (например, во время развития).

Под «модулированием активности комплекса BAF» подразумевается изменение уровня активности, связанной с комплексом BAF (например, GBAF), или связанный с ним последующий эффект. Уровень активности комплекса BAF можно измерить с использованием любого метода, известного в данной области, например, способов, описанных в Kadoch et al., Cell 153: 71-85 (2013), методы которых включены в данный документ посредством ссылки.

«Процент (%) идентичности последовательности» по отношению к эталонной полинуклеотидной или полипептидной последовательности определяется как процент нуклеиновых кислот или аминокислот в последовательности-кандидате, которые

идентичны нуклеиновым кислотам или аминокислотам в эталонной полинуклеотидной или полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения пробелов, если необходимо, для достижения максимального процента идентичности последовательностей. Выравнивание с целью определения процента идентичности нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, которые находятся в пределах возможностей специалиста в данной области, к примеру, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2 или программного обеспечения Megalign. Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. К примеру, значения процентной идентичности последовательностей могут быть получены с использованием компьютерной программы сравнения последовательностей BLAST. В качестве иллюстрации процент идентичности последовательности данной нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности, А, относительно, с или против данной последовательности нуклеиновой кислоты или аминокислоты, В (которая альтернативно может быть сформулирована как данная нуклеиновая кислота или кислотная последовательность, А, которая имеет определенный процент идентичности последовательности с данной нуклеиновой кислотой или аминокислотной последовательностью, с или против данной нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности, В) рассчитывается следующим образом:

100 умножить на (дробь X/Y)

где X представляет собой количество нуклеотидов или аминокислот, оцененных как идентичные совпадения программой выравнивания последовательностей (например, BLAST) при выравнивании этой программой А и В, и где Y - общее количество нуклеиновых кислот в В. Если длина нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности А не равна длине нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности В, процент идентичности последовательностей А и В не будет равен проценту идентичности последовательностей В и А.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент», как используется в данном документе, относится к любому компоненту, отличному от соединений, описанных в данном документе (например, несущая среда, способная суспендировать или растворять активное соединение) и обладающему свойствами, по существу, нетоксичными и невоспалительными у пациента. Наполнители могут включать, например, следующее: антиадгезивы, антиоксиданты, связывающие вещества, покрытия, добавки для прессования, разрыхлители, красящие вещества (красители), смягчительные средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, вкусоароматические добавки, ароматизаторы, вещества, способствующие скольжению (усилители сыпучести), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, сорбенты,

суспендирующие или диспергирующие средства, подсластители и гидратационную воду. Иллюстративные наполнители включают, без ограничения, следующие: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кросскармелозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, цитрат натрия, натрий-гликолят крахмала, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемая соль» означает любую фармацевтически приемлемую соль соединения любого из соединений, описанных в данном документе. Например, фармацевтически приемлемые соли любого из соединений, описанных в данном документе, включают те, которые находятся в пределах разумного медицинского заключения, пригодны для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и соизмеримы с разумными соотношения польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в: Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 и в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl и C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в данном документе, или по отдельности путем введения группы свободного основания в реакцию с подходящей органической кислотой.

Описанные в данном документе соединения могут иметь ионизируемые группы, чтобы их можно было получить в виде фармацевтически приемлемых солей. Эти соли могут являться кислотно-аддитивными солями с участием неорганических или органических кислот, в случае кислотных форм конъюгатов, представленных в данном документе, конъюгаты могут быть получены из неорганических или органических оснований. Часто соединения получают или применяют в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных в виде продуктов присоединения фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и основания и способы получения соответствующих солей хорошо известны в данной области. Соли можно приготовить из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот и оснований, включая неорганические и органические кислоты и основания. Репрезентативные кислотно-аддитивные соли включают ацетат, уксусную кислоту, адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензолсульфоновую кислоту, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанепопионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогоптонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидробромид,

гидрохлорид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканоат, валератные соли и тому подобное. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния, а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь этим, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин и этиламин.

Термин «фармацевтическая композиция», в контексте данного документа, представляет собой композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, составленное с фармацевтически приемлемым эксципиентом и производимое или продаваемое с одобрения государственного регулирующего органа как часть терапевтического режима для лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть составлены, например, для перорального введения в единичной лекарственной форме (например, таблетке, капсуле, капсуловидной таблетке, желатиновой капсуле или сиропе); для местного применения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего механических включений, и в виде системы растворителей, пригодных для внутривенного применения); или в любом другом фармацевтически приемлемом составе.

Под «снижением активности BRD9» подразумевается снижение уровня активности, связанной с BRD9, или связанного нижестоящего эффекта. Неограничивающим примером ингибирования активности BRD9 является снижение уровня комплекса BAF (например, GBAF) в клетке. Уровень активности BRD9 можно измерить с помощью любого метода, известного в данной области. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, который снижает активность BRD9, представляет собой низкомолекулярный ингибитор BRD9. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, который снижает активность BRD9, представляет собой низкомолекулярный деструктор BRD9.

Под «снижением уровня BRD9» подразумевается снижение уровня BRD9 в клетке или субъекте. Уровень BRD9 можно измерить с помощью любого метода, известного в данной области.

Под «эталоном» подразумевается любой подходящий эталон, используемый для сравнения уровней белка или мРНК. Эталон может быть любой образец, стандарт, стандартная кривая или уровень, который используется для целей сравнения. Эталон может быть нормальный эталонный образец или эталонный стандарт или уровень. «Эталонный образец» может быть, например, контролем, например, заранее определенным значением отрицательного контроля, таким как «нормальный контроль» или предыдущим образцом, взятым у того же субъекта; образец от нормального здорового

субъекта, такого как нормальная клетка или нормальная ткань; образец (например, клетка или ткань) от субъекта, не страдающего заболеванием; образец от субъекта, у которого диагностировано заболевание, но еще не лечили описанным здесь соединением; образец от субъекта, который лечился описанным в данном документе соединением; или образец очищенного белка (например, любого описанного в данном документе) в известной нормальной концентрации. Под «эталонным стандартом или уровнем» подразумевается значение или число, полученное из эталонного образца. «Нормальное контрольное значение» представляет собой заранее определенное значение, указывающее на состояние, не связанное с заболеванием, например, значение, ожидаемое у здорового контрольного субъекта. Обычно нормальное контрольное значение выражается как диапазон («между X и Y»), высокий порог («не выше X») или низкий порог («не ниже X»). Субъекта, имеющего измеренное значение в пределах нормального контрольного значения для конкретного биомаркера, обычно называют «в пределах нормы» для этого биомаркера. Нормальный эталонный стандарт или уровень может быть значением или числом, полученным от нормального субъекта, не страдающего заболеванием или нарушением (например, раком); субъект, которого лечили описанным в данном документе соединением. В предпочтительных вариантах реализации настоящего изобретения эталонный образец, стандарт или уровень сопоставлен с образцом исследуемого образца по меньшей мере по одному из следующих критериев: возраст, вес, пол, стадия заболевания и общее состояние здоровья. Стандартная кривая уровней очищенного белка, например, любого описанного в данном документе, в пределах нормального эталонного диапазона также может использоваться в качестве эталона.

Термины «короткая интерферирующая РНК» и «миРНК» (также известная как «малые интерферирующие РНК») относятся к РНК-агенту, предпочтительно двухцепочечному агенту, длиной около 10-50 нуклеотидов, при этом цепи, необязательно имеющие выступающие концы, содержат, например, 1, 2 или 3 выступающих нуклеотида (или нуклеотидных аналогов), которые способны направлять или опосредовать интерференцию РНК. Встречающиеся в природе миРНК генерируются из более длинных молекул дцРНК (например, длиной > 25 нуклеотидов) с помощью клеточного аппарата РНКи (например, Dicer или его гомолога).

Термин «кшРНК», используемый в данном документе, относится к РНК-агенту, имеющему структуру стержень-петля, содержащую первую и вторую области комплементарной последовательности, причем степень комплементарности и ориентация областей достаточны, так что спаривание оснований происходит между областями, причем первая и вторая области соединены областью петли, при этом петля возникает из-за отсутствия спаривания оснований между нуклеотидами (или аналогами нуклеотидов) в области петли.

Используемый в данном документе термин «субъект» относится к любому организму, которому можно вводить композицию в соответствии с данным изобретением, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических и/или

терапевтических целей. Типичные субъекты включают любое животное (например, млекопитающие, такие как мыши, крысы, кролики, нечеловеческие приматы и люди). Субъект может искать или нуждаться в лечении, нуждаться в лечении, получать лечение, получать лечение в будущем или быть человеком или животным, находящимся под наблюдением квалифицированного специалиста по поводу определенного заболевания или патологического состояния.

В контексте данного документа термин «расстройство, связанное с слитым белком SS18-SSX» относится к расстройству, которое вызвано или на которое влияет уровень и/или активность слитого белка SS18-SSX.

В контексте данного документа термины «лечить», «вылеченный» или «лечащий» означают как терапевтическое лечение, так и профилактические или предотвращающие меры, цель которых состоит в том, чтобы предотвратить или замедлить (уменьшить) нежелательное физиологическое патологическое состояние, расстройство или заболевание или получить благоприятные или желаемые клинические результаты. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение симптомов; уменьшение степени патологического состояния, расстройства или заболевания; стабилизированное (т. е. не ухудшающееся) состояние патологического состояния, расстройства или заболевания; задержку начала или замедления патологического состояния, расстройства или прогрессирования заболевания; улучшение патологического состояния, расстройства или болезненного состояния или ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаружимую; улучшение по меньшей мере одного измеримого физического параметра, не обязательно различимого пациентом; или улучшение или улучшение патологического состояния, расстройства или заболевания. Лечение включает получение клинически значимого ответа без чрезмерных побочных эффектов. Лечение также включает продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится.

В контексте данного документа термины «вариант» и «производное» используются взаимозаменяемо и относятся к природным, синтетическим и полусинтетическим аналогам соединения, пептида, белка или другого вещества, описанного в данном документе. Вариант или производное соединения, пептида, белка или другого вещества, описанного в данном документе, может сохранять или улучшать биологическую активность исходного материала.

Подробности одного или более вариантов реализации настоящего изобретения изложены в описании ниже. Другие признаки, объекты и преимущества данного изобретения станут очевидны из описания и из формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой серию графиков, иллюстрирующих влияние специфической гидовой РНК (гРНК), направленной на субъединицу комплекса BRD9 BAF, на рост клеток синовиальной саркомы. Ось Y показывает коэффициент исключения. Ось X указывает положение нуклеотида гена BRD9. Серый прямоугольник указывает на

диапазон отрицательных контрольных гРНК на экране. Клеточная линия SYO1 несет слитый белок SS18-SSX2. Точка разрыва, соединяющая N-концевую область SS18 с C-концевой областью SSX2, обозначена черными линиями на соответствующей панели. Линейная последовательность белка изображена с доменами BRD9 PFAM, аннотированными из базы данных PFAM.

Фиг. 2 представляет собой изображение, иллюстрирующее дозозависимое истощение уровней BRD9 в линии клеток синовиальной саркомы (SYO1) в присутствии деструктора BRD9.

Фиг. 3 представляет собой изображение, иллюстрирующее устойчивое подавление уровней BRD9 в линии клеток синовиальной саркомы (SYO1) в присутствии разрушителя BRD9 в течение 72 часов.

Фиг. 4 представляет собой изображение, иллюстрирующее устойчивое подавление уровней BRD9 в двух клеточных линиях (293T и SYO1) в присутствии деструктора BRD9 в течение 5 дней.

Фиг. 5 представляет собой изображение, иллюстрирующее устойчивое подавление уровней BRD9 в линиях клеток синовиальной саркомы (SYO1 и Yamato) в присутствии деструктора BRD9 в течение 7 дней по сравнению с уровнями в клетках, обработанных реагентами CRISPR.

Фиг. 6 представляет собой изображение, иллюстрирующее влияние на рост клеток шести клеточных линий (SYO1, Yamato, A549, HS-SY-II, ASKA и 293T) в присутствии деструктора BRD9 и ингибитора BRD9.

Фиг. 7 представляет собой изображение, иллюстрирующее влияние на рост клеток двух клеточных линий (SYO1 и G401) в присутствии деструктора BRD9.

Фиг. 8 представляет собой изображение, иллюстрирующее влияние на рост клеток трех клеточных линий синовиальной саркомы (SYO1, HS-SY-II и ASKA) в присутствии деструктора BRD9, связывающего вещества BRD9 и связывающего вещества лигазы E3.

Фиг. 9 представляет собой изображение, иллюстрирующее влияние на рост клеток трех линий клеток несиновиальной саркомы (RD, HCT116 и Calu6) в присутствии деструктора BRD9, связывающего вещества BRD9 и связывающего вещества лигазы E3.

Фиг. 10 представляет собой график, иллюстрирующий процентное содержание SYO1 в различных фазах клеточного цикла после обработки ДМСО, соединением 1 в концентрации 200 нМ, соединением 1 в концентрации 1 мкМ в течение 8 или 13 дней.

Фиг. 11 представляет собой серию контурных графиков, иллюстрирующих процентное содержание клеток SYO1 в различных фазах клеточного цикла после обработки ДМСО, соединением 1 при 200 нМ, соединением 1 при 1 мкМ или леналидомидом при 200 нМ в течение 8 дней. Числовые значения, соответствующие каждому контурному графику, находятся в таблице ниже.

Фиг. 12 представляет собой серию контурных графиков, иллюстрирующих процентное содержание клеток SYO1 в различных фазах клеточного цикла после обработки ДМСО, соединением 1 при 200 нМ, соединением 1 при 1 мкМ или

леналидомидом при 200 нМ в течение 13 дней. Числовые значения, соответствующие каждому контурному графику, находятся в таблице ниже.

Фиг. 13 представляет собой серию контурных графиков, иллюстрирующих процентное содержание клеток SYO1 с ранним и поздним апоптозом после обработки ДМСО, соединением 1 при 200 нМ, соединением 1 при 1 мкМ или леналидомидом при 200 нМ в течение 8 дней. Числовые значения, соответствующие каждому контурному графику, находятся в таблице ниже.

Фиг. 14 представляет собой график, иллюстрирующий белки, присутствующие в комплексах BAF, включая слитый белок SS18-SSX.

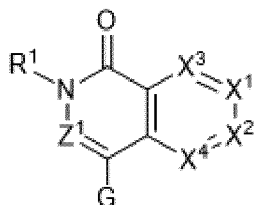
Подробное описание сущности изобретения

В настоящем описании представлены композиции и способы, пригодные для лечения расстройств, связанных с BAF (например, рака и инфекции). В описании также представлены композиции и способы, пригодные для ингибирования уровня и/или активности BRD9, например, для лечения таких расстройств, как рак (например, саркома) и инфекция (например, вирусная инфекция), например, у субъекта, нуждающегося в этом.

Соединения

Описанные в данном документе соединения снижают уровень активности, связанной с BRD9, или связанный с ним нисходящий эффект, или снижают уровень BRD9 в клетке или субъекте. Типичные соединения, описанные в данном документе, имеют структуру согласно **формуле I** или **формуле II**.

Формула I представляет собой:



Формула I,

где

R¹ представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил или необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил;

Z¹ представляет собой CR² или N;

R² представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил;

X¹ представляет собой N или CH, и X² представляет собой C-R⁷; или X¹ представляет собой C-R⁷, и X² представляет собой N или CH;

R⁷ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкокси, необязательно

замещенный amino, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный сульфонамид, необязательно замещенный карбоцикл, имеющий от 3 до 6 атомов, или необязательно замещенный гетероцикл, имеющий от 3 до 6 атомов;

X^3 представляет собой N или CH;

X^4 представляет собой N или CH;

G представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, или их фармацевтически приемлемой соли.

Формула II представляет собой:

A-L-B

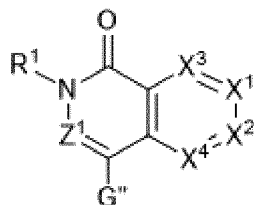
Формула II,

где

L представляет собой линкер;

B представляет собой деструктурирующий фрагмент; и

A имеет структуру формулы III:



Формула III,

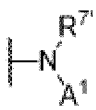
где

R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл;

Z^1 представляет собой CR^2 или N;

R^2 представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил;

X^1 представляет собой N или CH, и X^2 представляет собой $C-R^{7''}$; или X^1 представляет собой $C-R^{7''}$, и X^2 представляет собой N или CH;

$R^{7''}$ представляет собой , необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенный amino, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный сульфонамид, необязательно замещенный карбоцикл, имеющий от 3 до 6 атомов, или необязательно замещенный гетероцикл, имеющий от 3 до 6 атомов;

$R^{7'}$ представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно

замещенный C₁-C₆ гетероалкил или необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил;

X³ представляет собой N или CH;

X⁴ представляет собой N или CH;

G'' представляет собой $\text{---G}''\text{---A}^1$, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, C₂-C₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил;

G' представляет собой необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклилен, C₂-C₉ гетероциклилен, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарилен; и

A¹ представляет собой связь между A и линкером,

где G'' представляет собой $\text{---G}''\text{---A}^1$ или R^{7''} представляет собой $\text{---N}^{\text{R}^7}\text{---A}^1$ или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение имеет структуру любого из соединений B1-B6 в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение имеет структуру любого из соединений D1-D31 в Таблице 2А или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение имеет структуру любого из соединений D32-D184 в Таблице 2В, или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение имеет структуру любого из соединений D185-D316 в Таблице 2С или их фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе описаны другие варианты реализации настоящего изобретения, а также иллюстративные способы синтеза или производства данных соединений.

Способы фармацевтического применения

Описанные в данном документе соединения пригодны в способах изобретения и, хотя и не связаны теорией, предполагается, что они оказывают желаемое действие благодаря своей способности модулировать уровень, состояние и/или активность комплекса BAF, например, путем ингибирования активности или уровня белка BRD9 в клетке в составе комплекса BAF у млекопитающего.

Аспект настоящего изобретения относится к способам лечения расстройств, связанных с BRD9, таких как рак, у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение вводят в количестве и в течение времени, эффективных для получения одного из (или более, например, двух или более, три или более, четырех или более из): (а) уменьшение размера опухоли, (b) снижение скорости роста опухоли, (с) увеличение гибели опухолевых клеток, (d)

уменьшение прогрессирования опухоли, (e) уменьшение количества метастазов, (f) снижение скорости метастазирования, (g) уменьшение рецидива опухоли, (h) увеличенная выживаемость субъекта и (i) повышенная выживаемость субъекта без прогрессирования заболевания.

Лечение рака может привести к уменьшению размера или объема опухоли. Например, после лечения размер опухоли уменьшается на 5% или больше (например, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) по сравнению с его размером до лечения. Размер опухоли можно измерить любыми воспроизводимыми способами измерения. Например, размер опухоли можно измерить как диаметр опухоли.

Лечение рака может в дальнейшем привести к уменьшению количества опухолей. Например, после лечения количество опухолей уменьшается на 5% или больше (например, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) по сравнению с количеством до лечения. Количество опухолей можно измерить любыми воспроизводимыми способами измерения, например, количество опухолей можно измерить путем подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом, или при определенном увеличении (например, 2х, 3х, 4х, 5х, 10х или 50х).

Лечение рака может привести к уменьшению количества метастатических узелков в других тканях или органах, удаленных от места первичной опухоли. Например, после лечения количество метастатических узелков уменьшается на 5% или больше (например, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) относительно количества до лечения. Количество метастатических узелков можно измерить любыми воспроизводимыми способами измерения. Например, количество метастатических узелков можно измерить путем подсчета метастатических узелков, видимых невооруженным глазом или при определенном увеличении (например, 2х, 10х или 50х).

Лечение рака может привести к увеличению средней продолжительности жизни популяции субъектов, получавших лечение в соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с популяцией субъектов, не получавших лечение. Например, среднее время выживания увеличивается более чем на 30 дней (более чем на 60 дней, 90 дней или 120 дней). Увеличение среднего времени выживания популяции можно измерить любыми воспроизводимыми способами. Увеличение среднего времени выживания популяции можно измерить, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после начала лечения описанным в данном документе соединением. Увеличение среднего времени выживания популяции также можно измерить, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после завершения первого цикла лечения фармацевтически приемлемой солью соединения, описанного в данном документе.

Лечение рака также может привести к снижению уровня смертности в популяции леченных субъектов по сравнению с популяцией, не получавшей лечение. Например, уровень смертности снижается более чем на 2% (например, более чем на 5%, 10% или 25%). Снижение уровня смертности в популяции получавших лечение субъектов может

быть измерено любыми воспроизводимыми средствами, например, путем расчета для популяции среднего числа смертей, связанных с заболеванием, в единицу времени после начала лечения фармацевтически приемлемой солью соединения, описанного в данном документе. Снижение уровня смертности населения также может быть измерено, например, путем расчета для населения среднего числа смертей, связанных с заболеванием, в единицу времени после завершения первого цикла лечения фармацевтически приемлемой солью описанного в данном документе соединения.

Комбинированные терапевтические средства

Способ по данному изобретению можно использовать отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, например, другими агентами, которые лечат рак или связанные с ним симптомы, или в комбинации с другими типами терапии для лечения рака. При комбинированном лечении дозировки одного или более терапевтических соединений могут быть уменьшены по сравнению со стандартными дозами при введении отдельно. Например, дозы могут быть определены эмпирически из комбинаций и перестановок лекарственных средств или могут быть выведены с помощью изоболографического анализа (например, Black et al., *Neurology* 65:S3-S6 (2005)). В этом случае дозировки соединений при сочетании должны обеспечивать терапевтический эффект.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения второй терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент (например, цитотоксический агент или другое химическое соединение, используемое при лечении рака). Они включают алкилирующие агенты, антиметаболиты, аналоги фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и родственные ингибиторы, алкалоиды барвинка, эпиподофиллотоксины, антибиотики, L-аспарагиназу, ингибиторы топоизомеразы, интерфероны, координационные комплексы платины, антрацендион-замещенную мочевины, производные метилгидразина, супрессивное средство надпочечников, адренокортикостероиды, прогестины, эстрогены, антиэстрогены, андрогены, антиандрогены и аналог гонадотропин-высвобождающего гормона. Также включены 5-фторурацил (5-FU), лейковорин (LV), иренотекан, оксалиплатин, капецитабин, паклитаксел и доксетаксел. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентиофосфорамида и триметилломеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекана); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезина, карзелезина и бизелезина); криптофицины (в частности криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкреатистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотные горчицы, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин,

холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, гидрохлорид мехлоретаминоксида, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловая горчица; нитрозомочевина, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как эндииновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гаммалл и калихеамицин омегалл (см., например, Agnew, Chem. Intl. Ed Engl. 33:183-186 (1994))); динемидин, включая динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарзиностатина и родственные хромопротеин эндиин антибиотические хромофоры), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, каминомицин, карзинофилин, хромомицин, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, ADRIAMYCIN® (доксорубицин, включая морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорибицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пурамицин, келамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорибицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклотеимид, митотан, трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрон; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфомитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK® полисахаридный комплекс (JHS Natural Products, Юджин, Орегон); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; теназоновая кислота; триазиквон; 2,2'.2"- трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например TAXOL® (паклитаксел; Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси), ABRAXANE®, состав паклитаксела в виде наночастиц без кремофоров, созданный с использованием альбумина (American Pharmaceutical Partners, Шаумбург, Иллинойс), и TAXOTERE® доксетаксел (Rhone - Пуленк Рорер, Антони, Франция); хлорамбуцил; ГЕМЗАР® гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; координационные комплексы платины, такие как цисплатин,

оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; NAVELBINE® винорелбин; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; иринотекан (например, СРТ-11); ингибиторы топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (ДМФАО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных. Два или более химиотерапевтических агента можно использовать в коктейле для введения в комбинации с первым терапевтическим агентом, описанным в данном документе. Подходящие режимы дозирования комбинированной химиотерапии известны в данной области и описаны, например, в Saltz et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999) и Douillard et al., Lancet 355(9209):1041-1047 (2000).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения второй терапевтический агент представляет собой терапевтический агент, который представляет собой биологический препарат, такой как цитокин (например, интерферон или интерлейкин (например, IL-2)), используемый при лечении рака. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения биологический препарат представляет собой антиангиогенный агент, такой как агент против VEGF, например, бевацизумаб (AVASTIN®). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения биологический препарат представляет собой биологический препарат на основе иммуноглобулина, например, моноклональное антитело (например, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, слитый белок Fc или его функциональный фрагмент), которое агонизирует мишень для стимуляции противоракового ответа или противодействует антигену, важному для рака. Такие агенты включают RITUXAN® (ритуксимаб); ZENAPAX® (даклизумаб); SIMULECT® (базиликсимаб); SYNAGIS® (паливизумаб); REMICADE® (инфликсимаб); HERCEPTIN® (трастузумаб); MYLOTARG® (гемтузумаб озогамидин); CAMPATH® (алемтузумаб); ZEVALIN® (ибритумомаб тиуксетан); HUMIRA® (адалимумаб); XOLAIR® (омализумаб); BEXXAR® (тозитумомаб-I-131); RAPTIVA® (эфализумаб); ERBITUX® (цетуксимаб); AVASTIN® (бевацизумаб); TYSABRI® (натализумаб); AKTEMPA® (тоцилизумаб); VECTIBIX® (панитумумаб); LUCENTIS® (ранибизумаб); SOLIRIS® (экулизумаб); CIMZIA® (цертолизумаб пегол); SIMPONI® (голимумаб); ILARIS® (канакинумаб); STELARA® (устекинумаб); ARZERRA® (офатумумаб); PROLIA® (деносумаб); NUMAX® (мотавизумаб); ABTHRAX® (раксимабакумаб); BENLYSTA® (белимумаб); YERVOY® (ипилимумаб); ADCETRIS® (брентуксимаб ведотин); PERJETA® (пертузумаб); KADCYLA® (адо-трастузумаб эмтанзин); и GAZYVA® (обинутузумаб). Также включены конъюгаты антитело-лекарственное средство.

Второй агент может быть терапевтическим агентом, который не является лекарственным средством. Например, вторым терапевтическим агентом является лучевая терапия, криотерапия, гипертермия и/или хирургическое удаление опухолевой ткани.

Второй агент может быть ингибитором контрольной точки. В одном варианте

реализации настоящего изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой ингибирующее антитело (например, моноспецифическое антитело, такое как моноклональное антитело). Антитело может быть, например, гуманизированным или полностью человеческим. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой слитый белок, например слитый белок Fc-рецептора. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой агент, такой как антитело, которое взаимодействует с белком контрольной точки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой агент, такой как антитело, который взаимодействует с лигандом белка контрольной точки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) CTLA-4 (например, антитело анти-CTLA4 или слитый белок, такой как ипилимумаб/YERVOY® или тремелидумаб). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) PD-1 (например, ниволумаб/OPDIVO®; пембролизумаб/KEYTRUDA®; пидилизумаб/CT-011). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) PDL1 (например, MPDL3280A/RG7446; MEDI4736; MSB0010718C; BMS 936559). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или слияние Fc или низкомолекулярный ингибитор) PDL2 (например, слитый белок PDL2/Ig, такой как AMP 224). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) семейства лигандов B7-H3 (например, MGA271), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения противораковая терапия представляет собой терапию адаптивного переноса Т-клеток (АСТ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Т-клетка представляет собой активированную Т-клетку. Т-клетка может быть модифицирована для экспрессии рецептора химерного антигена (CAR). CAR-модифицированные Т (CAR-T) клетки могут быть получены любым способом, известным в данной области. Например, CAR-T-клетки могут быть созданы путем введения подходящего вектора экспрессии, кодирующего CAR, в Т-клетку. Перед размножением и генетической модификацией Т-клеток источник Т-клеток получают от субъекта. Т-клетки могут быть получены из ряда источников, включая моноклеарные клетки периферической крови, костный мозг, ткань лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань вилочковой железы, ткань области инфекции, асциты, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли. В определенных вариантах реализации

настоящего изобретения можно использовать любое количество линий Т-клеток, доступных в данной области техники. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения клетка представляет собой аутологическую Т-клетку. Независимо от того, до или после генетической модификации Т-клеток для экспрессии желаемого белка (например, CAR), Т-клетки могут быть активированы и размножены, как правило, с использованием способов, как описано, например, в патентах США 6352694; 6534055; 6905680; 6692964; 5858358; 6887466; 6905681; 7144575; 7067318; 7172869; 7232566; 7175843; 5883223; 6905874; 6797514; 6867041; и публикации патентной заявки США № 20060121005.

В любой из комбинаций вариантов реализации настоящего изобретения, описанных в данном документе, первый и второй терапевтические агенты вводят одновременно или последовательно в любом порядке. Первое терапевтическое средство может быть введено немедленно, за 1 час, за 2 часа, за 3 часа, за 4 часа, за 5 часов, за 6 часов, за 7 часов, за 8 часов, за 9 часов, за 10 часов, за 11 часов, за 12 часов, за 13 часов, 14 часов, за часов 16, за 17 часов, за 18 часов, за 19 часов за 20 часов, за 21 час, за 22 часа, за 23 часа, за 24 часа или за 1-7, 1-14, 1-21 или 1-30 дня до или после второго терапевтического агента.

Фармацевтические композиции

Описанные в данном документе фармацевтические композиции предпочтительно составляют фармацевтические композиции для введения людям в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*.

Описанные в данном документе соединения могут применять в форме свободного основания, в форме солей, сольватов и в качестве пролекарств. Все формы находятся в рамках описанных в данном документе методов. В соответствии со способами по данному изобретению описанные соединения или их соли, сольваты или пролекарства можно вводить пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области. Описанные в данном документе соединения можно вводить, например, пероральным, парентеральным, трансбуккальным, сублингвальным, назальным, ректальным, пластырем, насосным, внутриопухолевым или трансдермальным введением, и фармацевтические композиции составлены соответственно. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

Соединение, описанное в данном документе, можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или с ассимилируемым съедобным носителем, или оно может быть заключено в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, или оно может быть спрессовано в таблетки, или оно может быть непосредственно включено в питание диеты. Для перорального терапевтического введения соединение, описанное в

данном документе, может быть включено с эксципиентом и применяться в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов и капсул-имплантатов. Соединение, описанное в данном документе, также можно вводить парентерально. Растворы соединения, описанные в данном документе, могут быть приготовлены в воде, подходящей для смешивания с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Также можно приготовить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях со спиртом или без него, а также в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих составов описаны, например, в Remington Pharmaceutical Sciences (2012, 22-е изд.) и в Фармакопее Соединенных Штатов: Национальный формуляр (USP 41 NF36) опубликован в 2018 году. Фармацевтически приемлемые формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для лекарственных форм немедленного приема, стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести с помощью шприца. Композиции для назального введения могут быть легко составлены в виде аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные составы обычно включают раствор или тонкодисперсную суспензию активного вещества в физиологически приемлемом водном или неводном растворителе и обычно представлены в одно- или многодозовых количествах в стерильной форме в герметичном контейнере, который может принимать форму картриджа или быть повторно заполнен для применения с распылительным устройством. В качестве альтернативы герметичный контейнер может представлять собой единое дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор для однократной дозы или дозатор для аэрозолей, снабженный дозирующим клапаном, который предназначен для утилизации после использования. Если лекарственная форма включает распылитель аэрозоля, она будет содержать пропеллент, которым может быть сжатый газ, такой как сжатый воздух, или органический пропеллент, такой как фторхлоруглеводород. Аэрозольные лекарственные формы также могут иметь форму помпы-распылителя. Композиции, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают таблетки, пастилки и лепешки, в которых активный ингредиент составлен с носителем, таким как сахар, гуммиарабик, трагакант, желатин и глицерин. Композиции для ректального введения обычно имеют форму суппозитория, содержащих обычную основу для суппозитория, такую как масло какао. Описанное в данном документе соединение можно вводить внутриопухолево, например, в виде внутриопухолевой инъекции. Внутриопухолевая инъекция представляет собой инъекцию непосредственно в сосудистую сеть опухоли и специально предназначена для дискретных, твердых, доступных опухолей. Также может быть целесообразным местное, региональное или системное введение. С соединением, описанным в данном документе, можно

преимущественно вступать в контакт, путем введения инъекции или нескольких инъекций в опухоль, например, с интервалом примерно в 1 см. В случае хирургического вмешательства настоящее изобретение можно использовать до операции, например, чтобы подвергнуть неоперабельную опухоль резекции. При необходимости также может применяться непрерывное введение, например, путем имплантации катетера в опухоль или в сосудистую сеть опухоли.

Соединения, описанные в данном документе, можно вводить животному, например человеку, отдельно или в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями, как указано в данном документе, пропорция которых определяется растворимостью и химической природой соединения, выбранным путем введения, и стандартной фармацевтической практикой.

Дозы

Дозировка соединений, описанных в данном изобретении, и/или композиций, содержащих соединение, описанное в данном изобретении, может варьироваться в зависимости от многих факторов, таких как фармакодинамические свойства соединения; режим введения; возраст, состояние здоровья и вес реципиента; характер и степень симптомов; частота лечения и тип сопутствующего лечения, если таковое имеется; и скорость клиренса соединения у животного, подлежащего лечению. Специалист в данной области может определить подходящую дозировку на основе вышеуказанных факторов. Соединения, описанные в данном изобретении, можно вводить первоначально в подходящей дозировке, которую можно регулировать по мере необходимости, в зависимости от клинического ответа. В общем, удовлетворительные результаты могут быть получены, когда соединения, описанные в данном изобретении, вводят человеку в суточной дозе, например, от 0,05 мг до 3000 мг (измеряется в виде твердой формы). Диапазоны доз включают, например, 10-1000 мг (например, 50-800 мг). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения вводят 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг данного соединения.

В качестве альтернативы количество дозировки можно рассчитать, используя массу тела пациента. Например, доза соединения или его фармацевтической композиции, вводимая пациенту, может находиться в диапазоне 0,1-100 мг/кг (например, 0,1-50 мг/кг (например, 0,25-25 мг/кг)). В иллюстративных неограничивающих вариантах реализации настоящего изобретения доза может варьироваться от 0,5-5,0 мг/кг (например, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или 5,0 мг/кг) или от 5,0-20 мг/кг (например, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/кг).

Наборы

В изобретении также представлены наборы, включающие (а) фармацевтическую композицию, содержащую агент, снижающий уровень и/или активность BRD9 в клетке или субъекте, описанном в данном документе, и (b) вкладыш в упаковку с инструкциями по выполнению любого из описанных в данном документе способов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения набор включает (а) фармацевтическую

композицию, включающую агент, который снижает уровень и/или активность BRD9 в клетке или субъекте, описанном в данном документе, (b) дополнительный терапевтический агент (например, противораковый агент) и (c) листок-вкладыш с инструкциями по выполнению любого из описанных в данном документе способов.

Примеры

Пример 1 - Высокоплотный тайлинг-скрининг гРНК против субъединиц комплекса BAF человека в клеточной линии синовиальной саркомы SYO1

В следующем примере изображено, что гРНК BRD9 ингибирует рост клеток синовиальной саркомы.

Методика: Для выполнения мозаичного скрининга гРНК с высокой плотностью в Collecta (Маунтин-Вью, Калифорния) специально синтезировали библиотеку гРНК против субъединиц комплекса BAF. Последовательности ДНК, кодирующие гРНК, нацеленные на BRD9, используемые в этом скрининге, перечислены в Таблице 3. Отрицательный и положительный контроли гРНК были включены в библиотеку. Отрицательный контроль состоял из 200 гРНК, которые не нацелены на геном человека. Положительный контроль представляет собой гРНК, нацеленные на основные гены (CDC16, GTF2B, HSPA5, HSPA9, PAFAN1B1, PCNA, POLR2L, RPL9 и SF3A3). Последовательности ДНК, кодирующие все гРНК положительного и отрицательного контроля, перечислены в Таблице 4. Процедуры продуцирования вируса, инфицирования клеток и выполнения скрининга гРНК были описаны ранее (Tsherniak et al, Cell 170:564-576 (2017); Munoz et al, Cancer Discovery 6:900-913 (2016)). Для каждой гРНК к отсчетам секвенирования добавляли 50 отсчетов, и для каждой временной точки полученные подсчеты нормализовали к общему количеству отсчетов. Был рассчитан $\log_2$ отношения между отсчетами (определяемого как коэффициент исключения) на 24-й и 1-й день после инфицирования. Для отрицательных контрольных гРНК был рассчитан 2,5 и 97,5 процентилей коэффициента исключения $\log_2$ всех нецелевых гРНК, которые считали фоном (серый прямоугольник на графике). Белковые домены были получены из регионов PFAM, определенных для идентификатора UNIPROT: Q9H8M2.

Результаты. Как изображено на ФИГ. 1, целенаправленное ингибирование компонента BRD9 комплекса GBAF с помощью гРНК привело к ингибированию роста линии клеток синовиальной саркомы SYO1. гРНК против других компонентов комплексов BAF приводили к усилению пролиферации клеток, ингибированию роста клеток или не влияли на клетки SYO1. Эти данные показывают, что нацеливание на различные субъединицы комплекса GBAF представляет собой терапевтическую стратегию лечения синовиальной саркомы.

Таблица 3: Библиотека BRD9 единая направляющая гРНК

SEQ ID NO	Последовательность нуклеиновых кислот	SEQ ID NO	Последовательность нуклеиновых кислот
--------------	--	--------------	--

203	CAAGAAGCACAAGAAGCA CA	319	GCTCTACAGCGTGGTCAAC A
204	CTTGTGCTTCTTGCCCATGG	320	CGGGAGCCTGCTCTACAGC G
205	CTTCTTGTGCTTCTTGCCCA	321	CGTGGTCAACACGGCCGA GC
206	ACAAGAAGCACAAGGCCG AG	322	CCCACCATCAGCGTCCGGC T
207	CTCGTAGGACGAGCGCCAC T	323	ACGGCCGAGCCGGACGCT GA
208	CGAGTGGCGCTCGTCCTAC G	324	GGGCACCCACCATCAGCGT C
209	GAGTGGCGCTCGTCCTACG A	325	GCCGAGCCGGACGCTGAT GG
210	AGGCTTCTCCAGGGGCTTG T	326	CCATGTCCGTGTTGCAGAG G
211	AGATTATGCCGACAAGCCC C	327	CCGAGCCGGACGCTGATG GT
212	ACCTTCAGGACTAGCTTTA G	328	CGAGCTCAAGTCCACCGG GT
213	AGCTTTAGAGGCTTCTCCA G	329	GCGAGCTCAAGTCCACCG GG
214	CTAGCTTTAGAGGCTTCTC C	330	AGAGCGAGCTCAAGTCCA CC
215	TAGCTTTAGAGGCTTCTCC A	331	GAGAGCGAGCTCAAGTCC AC
216	CTAAAGCTAGTCCTGAAGG T	332	GAAGCCTGGGAGTAGCTT AC
217	GCCTCTAAAGCTAGTCCTG A	333	CTCTCCAGTAAGCTACTCC C
218	CTTCACTTCCTCCGACCTTC	334	AGCCCAGCGTGGTGAAGC CT
219	AAGCTAGTCCTGAAGGTCG G	335	AAGCCCAGCGTGGTGAAG CC

220	AGTGAAGTGACTGAACTCT C	336	ACTCCCAGGCTTCACCACG C
221	GTGACTGAACTCTCAGGAT C	337	CTCCCAGGCTTCACCACGC T
222	ATAGTAACTGGAGTCGTGG C	338	CTCGTCTTTGAAGCCCAGC G
223	CATCATAGTAACTGGAGTC G	339	CACTGGAGAGAAAGGTGA CT
224	TGACCTGTCATCATAGTAA C	340	GCACTGGAGAGAAAGGTG AC
225	ACTCCAGTTACTATGATGA C	341	AGTAGTGGCACTGGAGAG AA
226	CTTTGTGCCTCTCTCGCTCA	342	CGAAAGCGCAGTAGTGGC AC
227	GGTCAGACCATGAGCGAG AG	343	CTGCATCGAAAGCGCAGT AG
228	GAAGAAGAAGAAGTCCGA GA	344	ATGCAGAATAATTCAGTAT T
229	GTCCAGATGCTTCTCCTTCT	345	AGTATTTGGCGACTTGAAG T
230	GTCCGAGAAGGAGAAGCA TC	346	CGACTTGAAGTCGGACGA GA
231	GGAGAAGCATCTGGACGAT G	347	GAGCTGCTCTACTCAGCCT A
232	TGAGGAAAGAAGGAAGCG AA	348	CACGCCTGTCTCATCTCCG T
233	ATCTGGACGATGAGGAAA GA	349	TCAGCCTACGGAGATGAG AC
234	AGAAGAAGCGGAAGCGAG AG	350	CAGGCGTGCAGTGTGCGCT G
235	GAAGAAGCGGAAGCGAGA GA	351	CCGCGGCCCTCTAGCCTG C
236	CCGCCCAGGAAGAGAAGA AG	352	CATCCTTCACAACTCCTG C

237	AGAGAGGGAGCACTGTGA CA		353	TAGCCTGCAGGAGTTTGTG A
238	AGGGAGCACTGTGACACG GA		354	CAGGAGTTTGTGAAGGAT GC
239	GAGGGAGCACTGTGACAC GG		355	AGGAGTTTGTGAAGGATG CT
240	GCACTGTGACACGGAGGG AG		356	TGGGAGCTACAGCAAGAA AG
241	GAGGCTGACGACTTTGATC C		357	GAGCTACAGCAAGAAAGT GG
242	AGGCTGACGACTTTGATCC T		358	GAAAGTGGTGGACGACCT CC
243	TCCACCTCCACCTTCTTCCC		359	CGCCTGTGATCTGGTCCAG G
244	CGACTTTGATCCTGGGAAG A		360	CTCCGCCTGTGATCTGGTC C
245	CTTTGATCCTGGGAAGAAG G		361	GACCTCCTGGACCAGATCA C
246	TGATCCTGGGAAGAAGGTG G		362	CTCCTGGACCAGATCACAG G
247	TCCTGGGAAGAAGGTGGA GG		363	GCTGGAAGAGCGTCCTAG AG
248	CGGACTGGCCGATCTGGGG G		364	TGCAGCCCACCTGCTTCAG C
249	ACGCTCGGACTGGCCGATC T		365	GACGCTCTTCCAGCTGAAG C
250	AGGTGGAGCCGCCCCCAGA T		366	CTCTTCCAGCTGAAGCAGG T
251	CGCTCGGACTGGCCGATCT G		367	GCTCTTCCAGCTGAAGCAG G
252	GCTCGGACTGGCCGATCTG G		368	CCTCCAGATGAAGCCAAG GT
253	CACGCTCGGACTGGCCGAT C		369	GCTTCATCTGGAGGCTTCA T

254	TGTGTCCGGCACGCTCGGA C	370	GGCTTCATCTGGAGGCTTC A
255	CTGGCTGTGTCCGGCACGC T	371	CTTACCTTGGCTTCATCTG G
256	ATCGGCCAGTCCGAGCGTG C	372	AAACTTACCTTGGCTTCAT C
257	CACCCTTGCCTGGCTGTGT C	373	GAAGCCTCCAGATGAAGC CA
258	CGAGCGTGCCGGACACAGC C	374	TCCTAGGGTGTCCCCAACCC T
259	TGTTCCAGGAGTTGCTGAA T	375	CCTAGGGTGTCCCCAACCT G
260	CACACCTATTCAGCAACTC C	376	GTGTCTGTCTCCACAGGTT G
261	GCTGGCGGAGGAAGTGTTCC C	377	TGTGTCTGTCTCCACAGGT T
262	TTTACCTCTGAAGCTGGCG G	378	CCACAGGTTGGGGACACC CT
263	CCCCGGTTTACCTCTGAAG C	379	AGAGCTGCTGCTGTCTCCT A
264	ACTTCCTCCGCCAGCTTCA G	380	CAGAGCTGCTGCTGTCTCC T
265	CAGGAAAAGCAAAAAATC CA	381	AGACAGCAGCAGCTCTGTT C
266	GCTTTCAGAAAAGATCCCC A	382	ATCCACAGAAACGTCGGG AT
267	AGGAAAAGCAAAAAATCC AT	383	GAGATATCCACAGAAACG TC
268	GGAAAAGCAAAAAATCCA TG	384	GGAGATATCCACAGAAAC GT
269	GGAGCAATTGCATCCGTGA C	385	GTCCTATCCCGACGTTTCT G
270	GTCACGGATGCAATTGCTC C	386	TCTCCATGCTCAGCTCTCT G

271	TTTATTATCATTGAATATCC	387	CTCACCCAGAGAGCTGAG CA
272	AATGATAATAAAACATCCC A	388	ATCTCCATGCTCAGCTCTC T
273	ATAAAACATCCCATGGATT T	389	TATCTCCATGCTCAGCTCT C
274	TTCATGGTGCCAAAATCCA T	390	ATGTCCTGTTTACACAGGG A
275	TTTCATGGTGCCAAAATCC A	391	TTACACAGGGAAGGTGAA GA
276	TAATGAATACAAGTCAGTT A	392	AGTTCAAATGGCTGTCGTC A
277	CAAGTCAGTTACGGAATTT A	393	TGACGACAGCCATTTGAAC T
278	ATAATGCAATGACATACAA T	394	AAGTTCAAATGGCTGTCGT C
279	AACTTGTAGTACACGGTAT C	395	TCGTCTCATCCAAGTTCAA A
280	CTTCGCCAACTTGTAGTAC A	396	TGAGACGACGAAGCTCCT GC
281	AGATACCGTGTACTACAAG T	397	GTGCTTCGTGCAGGTCCTG C
282	GCGAAGAAGATCCTTCACG C	398	GCAGGACCTGCACGAAGC AC
283	TCATCTTAAAGCCTGCGTG A	399	GCTCCGCCTGTGCTTCGTG C
284	TTCTCAGCAGGCAGCTCTT T	400	GGACCTGCACGAAGCACA GG
285	CAATGAAGATACAGCTGTT G	401	CACGAAGCACAGGCGGAG CG
286	ACTGGTACAACCTTCAGGGA C	402	AGGCGGAGCGCGGCGGCT CT
287	CTTGTACTGGTACAACCTC A	403	AGGGAGCTGAGGTTGGAC GA

288	ACTTGTACTGGTACAACCTT C	404	GTTGGACAGGGAGCTGAG GT
289	TTGGCAGTTTCTACTTGTAC	405	AGGCGTTGGACAGGGAGC TG
290	TACCTGATAACTTCTCTACT	406	CCCTCTCGGAGGCGTTGGA C
291	AGCCGAGTAGAGAAGTTAT C	407	CCTCTCGGAGGCGTTGGAC A
292	AGCTGCATGTTTGAGCCTG A	408	CTGGTCCCTCTCGGAGGCG T
293	GCTGCATGTTTGAGCCTGA A	409	CCCTGTCCAACGCCTCCGA G
294	AAGCTGCAGGCATTCCCTT C	410	CCTGTCCAACGCCTCCGAG A
295	GGTACTGTCCGTCAAGCTG C	411	GTGGTGCTGGTCCCTCTCG G
296	AGGGAATGCCTGCAGCTTG A	412	CAGGTGGTGCTGGTCCCTC T
297	CTTGACGGACAGTACCGCA G	413	GCATCTCACCCAGGTGGTG C
298	CGCCAGCACGTGCTCCTCT G	414	CGAGAGGGACCAGCACCA CC
299	TACCGCAGAGGAGCACGTG C	415	GAGAGGGACCAGCACCA CT
300	AGAGGAGCACGTGCTGGC GC	416	GTGGGGGCATCTCACCCAG G
301	GGAGCACGTGCTGGCGCTG G	417	CCCCGACACTCAGGCGAG AA
302	AGCACGCAGCTGACGAAG CT	418	TCCCCGACACTCAGGCGAG A
303	GCACGCAGCTGACGAAGCT C	419	AGCCCTTCTCGCCTGAGTG T
304	CAGCTGACGAAGCTCGGGA C	420	CTGGCTGCTCCCCGACACT C

305	AAGCTCGGGACAGGATCA AC	421	CCCTTCTCGCCTGAGTGTC G
306	CCTTGCCGCCTGGGAGGAA C	422	GCCCTTCTCGCCTGAGTGT C
307	AGGATCAACCGGTTCTCTCC C	423	TAGGGGTTCGTGGGTGACGT C
308	ATCAACCGGTTCTCTCCAG G	424	AAGAAACTCATAGGGGTC GT
309	GCACTACCTTGCCGCCTGG G	425	GAAGAAACTCATAGGGGT CG
310	AGAGCACTACCTTGCCGCC T	426	GAGACTGAAGAAACTCAT AG
311	CCGGTTCCTCCCAGGCGGC A	427	GGAGACTGAAGAAACTCA TA
312	TCCTCTTCAGATAGCCCAT C	428	TGGAGACTGAAGAAACTC AT
313	ATGGGCTATCTGAAGAGGA A	429	TCTTCAGTCTCCAGAGCCT G
314	GGGCTATCTGAAGAGGAAC G	430	TTGGCAGAGGCCGCAGGC TC
315	TGGGCTATCTGAAGAGGAA C	431	TAGGTCTTGGCAGAGGCCG C
316	TATCTGAAGAGGAACGGG GA	432	CTAGAGTTAGGTCTTGGCA G
317	ATCTGAAGAGGAACGGGG AC	433	GGTGGTCTAGAGTTAGGTC T
318	TGTTGACCACGCTGTAGAG C		

Таблица 4: Контрольная библиотека единой направляющей гРНК

SEQ ID NO.	Метка гРНК	Ген	Последовательность нуклеиновых кислот
434	lsg_Non_Targeting_Hu man_0001lNon_Targeti ng_Human	Non_Targeting_Hum an	GTAGCGAACGTGTCCGGC GT

435	lsg_Non_Targeting_Human_0002 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GACCGGAACGATCTCGCGTA
436	lsg_Non_Targeting_Human_0003 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGCAGTCGTTCGGTTGATAT
437	lsg_Non_Targeting_Human_0004 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCTTGAGCACATACGCGAAT
438	lsg_Non_Targeting_Human_0005 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTGGTAGAATAACGTATTAC
439	lsg_Non_Targeting_Human_0006 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCATACATGGATAAGGCTA
440	lsg_Non_Targeting_Human_0007 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GATACACGAAGCATCACTAG
441	lsg_Non_Targeting_Human_0008 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAACGTTGGCACTACTTAC
442	lsg_Non_Targeting_Human_0009 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GATCCATGTAATGCGTTCGA
443	lsg_Non_Targeting_Human_0010 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCGTGAAGTGCATTTCGATC
444	lsg_Non_Targeting_Human_0011 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTTCGACTCGCGTGACCGTA
445	lsg_Non_Targeting_Human_0012 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAATCTACCGCAGCGGTTCCG

446	lsg_Non_Targeting_Human_0013 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAAGTGACGTCGATTCTGATA
447	lsg_Non_Targeting_Human_0014 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGGTGTATGACAACCGCCG
448	lsg_Non_Targeting_Human_0015 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTACCGCGCCTGAAGTTCTGC
449	lsg_Non_Targeting_Human_0016 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCAGCTCGTGTGTCGTACTC
450	lsg_Non_Targeting_Human_0017 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGCCTTAAGAGTACTCATC
451	lsg_Non_Targeting_Human_0018 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAGTGTCGTCGTTGCTCTATA
452	lsg_Non_Targeting_Human_0019 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCAGCTCGACCTCAAGCCGT
453	lsg_Non_Targeting_Human_0020 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTATCCTGACCTACGCGCTG
454	lsg_Non_Targeting_Human_0021 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTGTATCTCAGCACGCTAAC
455	lsg_Non_Targeting_Human_0022 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCGTCATACAACGGCAACG
456	lsg_Non_Targeting_Human_0023 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCGTGCGCTTCCGGCGGTA

457	l1sg_Non_Targeting_Human_0024 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGGTCCTCAGTAAGCGCGT
458	l1sg_Non_Targeting_Human_0025 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCTCTGCTGCGGAAGGATTC
459	l1sg_Non_Targeting_Human_0026 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCATGGAGGAGCGTCGCA GA
460	l1sg_Non_Targeting_Human_0027 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTAGCGCGCGTAGGAGTGGC
461	l1sg_Non_Targeting_Human_0028 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GATCACCTGCATTCGTACAC
462	l1sg_Non_Targeting_Human_0029 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCACACCTAGATATCGAATG
463	l1sg_Non_Targeting_Human_0030 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTTGATCAACGCGCTTCGCG
464	l1sg_Non_Targeting_Human_0031 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGTCTCACTCACTCCATCG
465	l1sg_Non_Targeting_Human_0032 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCCGACCAACGTCAGCGGTA
466	l1sg_Non_Targeting_Human_0033 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGATACGGTGCGTCAATCTA
467	l1sg_Non_Targeting_Human_0034 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAATCCAGTGGCGGCGACAA

468	l1sg_Non_Targeting_Human_0035 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCACTGTCAGTGCAACGATA
469	l1sg_Non_Targeting_Human_0036 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGATCCTCAAGTATGCTCA
470	l1sg_Non_Targeting_Human_0037 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCTAATATCGACACGGCCGC
471	l1sg_Non_Targeting_Human_0038 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGAGATGCATCGAAGTCGAT
472	l1sg_Non_Targeting_Human_0039 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGATGCACTCCATCTCGTCT
473	l1sg_Non_Targeting_Human_0040 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTGCCGAGTAATAACGCGAG
474	l1sg_Non_Targeting_Human_0041 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAGATTCCGATGTAAACGTAC
475	l1sg_Non_Targeting_Human_0042 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCGTCACGAGCAGGATTGC
476	l1sg_Non_Targeting_Human_0043 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGTTAGTCACTTAGCTCGA
477	l1sg_Non_Targeting_Human_0044 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTTACACGGTGTCGGATAG
478	l1sg_Non_Targeting_Human_0045 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGATAGGTGACCTTAGTACG

479	l1sg_Non_Targeting_Human_0046 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTATGAGTCAAGCTAATGCG
480	l1sg_Non_Targeting_Human_0047 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCAACTATTGGAATACGTGA
481	l1sg_Non_Targeting_Human_0048 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTTACCTTCGCTCGTCTATA
482	l1sg_Non_Targeting_Human_0049 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTACCGAGCACCACAGGCCG
483	l1sg_Non_Targeting_Human_0050 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCAGCCATCGGATAGAGAT
484	l1sg_Non_Targeting_Human_0051 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTACGGCACTCCTAGCCGCT
485	l1sg_Non_Targeting_Human_0052 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGTCCTGTTCGTATGCTTGCA
486	l1sg_Non_Targeting_Human_0053 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCCGCAATATATGCGGTAG
487	l1sg_Non_Targeting_Human_0054 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGCACGTATAATCCTGCGT
488	l1sg_Non_Targeting_Human_0055 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTGCACAACACGATCCACGA
489	l1sg_Non_Targeting_Human_0056 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCACAATGTTGACGTAAGTG

490	1lsg_Non_Targeting_Human_0057 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTAAGATGCTGCTCACCGTG
491	1lsg_Non_Targeting_Human_0058 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCGGTGATCCAACGTATCG
492	1lsg_Non_Targeting_Human_0059 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAGCTAGTAGGACGCAAGAC
493	1lsg_Non_Targeting_Human_0060 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTACGTGGAAGCTTGTGGCC
494	1lsg_Non_Targeting_Human_0061 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAGAACTGCCAGTTCTCGAT
495	1lsg_Non_Targeting_Human_0062 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCCATTCGGCGCGGCACTTC
496	1lsg_Non_Targeting_Human_0063 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCACACGACCAATCCGCTTC
497	1lsg_Non_Targeting_Human_0064 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAGGTGATCGATTAAGTACA
498	1lsg_Non_Targeting_Human_0065 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCACTCGCAGACGCCTAAC
499	1lsg_Non_Targeting_Human_0066 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGCTACGGAATCATACGTT
500	1lsg_Non_Targeting_Human_0067 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGTAGGACCTCACGGCGCGC

501	1lsg_Non_Targeting_Human_0068 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAAGTGCATCTTGTTGTAGT
502	1lsg_Non_Targeting_Human_0069 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GATCCTGATCCGGCGGGCGCG
503	1lsg_Non_Targeting_Human_0070 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGTATGCGCGATCCTGAGTT
504	1lsg_Non_Targeting_Human_0071 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGGAGCTAGAGAGCGGTCA
505	1lsg_Non_Targeting_Human_0072 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAATGGCAATTACGGCTGAT
506	1lsg_Non_Targeting_Human_0073 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTATGGTGAGTAGTCGCTTG
507	1lsg_Non_Targeting_Human_0074 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTGTAATTGCGTCTAGTCGG
508	1lsg_Non_Targeting_Human_0075 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGTCCTGGCGAGGAGCCTTG
509	1lsg_Non_Targeting_Human_0076 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAAGATAAGTCGCTGTCTCG
510	1lsg_Non_Targeting_Human_0077 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCGGCGTTCTGTTGTGACT
511	1lsg_Non_Targeting_Human_0078 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAGGCAAGCCGTTAGGTGTA

512	lsg_Non_Targeting_Human_0079 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGGATCCAGATCTCATT CG
513	lsg_Non_Targeting_Human_0080 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGAACATAGGAGCACGT AGT
514	lsg_Non_Targeting_Human_0081 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCATCATTATGGCGTAA GG
515	lsg_Non_Targeting_Human_0082 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGACTAGCGCCATGAGC GG
516	lsg_Non_Targeting_Human_0083 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGCGAAGTTCGACATGAC AC
517	lsg_Non_Targeting_Human_0084 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCTGTCTGTGGAGGCTA TG
518	lsg_Non_Targeting_Human_0085 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGGAGAGCATTGACCTC AT
519	lsg_Non_Targeting_Human_0086 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GACTAATGGACCAAGTCA GT
520	lsg_Non_Targeting_Human_0087 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGGATTAGAGGTAATGC GG
521	lsg_Non_Targeting_Human_0088 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCCGACGGCAATCAGTAC GC
522	lsg_Non_Targeting_Human_0089 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTAACCTCTCGAGCGATA GA

523	1lsg_Non_Targeting_Human_0090 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GACTTGTATGTGGCTTACGG
524	1lsg_Non_Targeting_Human_0091 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCACTGTGGTCGAACATGT
525	1lsg_Non_Targeting_Human_0092 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTACTCCAATCCGCGATGAC
526	1lsg_Non_Targeting_Human_0093 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGTTGGCACGATGTTACGG
527	1lsg_Non_Targeting_Human_0094 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAACCAGCCGGCTAGTATGA
528	1lsg_Non_Targeting_Human_0095 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTATACTAGCTAACCACACCG
529	1lsg_Non_Targeting_Human_0096 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAATCGGAATAGTTGATTCCG
530	1lsg_Non_Targeting_Human_0097 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAGCACTTGCATGAGGCGGT
531	1lsg_Non_Targeting_Human_0098 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAACGGCGATGAAGCCAGCC
532	1lsg_Non_Targeting_Human_0099 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCAACCGAGATGAGAGGTTC
533	1lsg_Non_Targeting_Human_0100 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCAAGATCAATATGCGTGAT

534	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0101 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ACGGAGGCTAAGCGTCGCAA
535	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0102 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGCTTCCGCGGCCCGTTCAA
536	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0103 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ATCGTTTCCGCTTAACGGCG
537	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0104 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTAGGCGCGCCGCTCTCTAC
538	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0105 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CCATATCGGGGCGAGACATG
539	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0106 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TACTAACGCCGCTCCTACAG
540	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0107 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TGAGGATCATGTTCGAGCGCC
541	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0108 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGGCCCCGCATAGGATATCGC
542	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0109 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TAGACAACCGCGGAGAATGC
543	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0110 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ACGGGCGGCTATCGCTGACT
544	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0111 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGCGGAAATTTTACCGACGA

545	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0112 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CTTACAATCGTCGGTCCA AT
546	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0113 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCGTGCGTCCCGGGTTAC CC
547	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0114 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGGAGTAACAAGCGGAC GGA
548	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0115 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGAGTGTTATACGCACCG TT
549	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0116 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGACTAACCGGAACTTT TT
550	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0117 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CAACGGGTCTCCCGGCT AC
551	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0118 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CAGGAGTCGCCGATACGC GT
552	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0119 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TTCACGTCGTCTCGCGAC CA
553	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0120 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTGTCGGATTCCGCCGCT TA
554	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0121 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CACGAACTCACACCGCGC GA
555	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0122 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGCTAGTACGCTCCTCTA TA

556	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0123 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TCGCGCTTGGGTTATACGCT
557	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0124 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CTATCTCGAGTGGTAATGCG
558	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0125 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	AATCGACTCGAACTTCGTGT
559	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0126 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CCCGATGGACTATACCGAAC
560	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0127 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ACGTTCGAGTACGACCAGCT
561	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0128 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGCGACGACTCAACCTAGTC
562	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0129 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGTCACCGATCGAGAGCTAG
563	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0130 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CTCAACCGACCGTATGGTCA
564	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0131 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGTATTCGACTCTCAACGCCG
565	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0132 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CTAGCCGCCAGATCGAGCC
566	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0133 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GAATCGACCGACACTAATGT

567	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0134 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ACTTCAGTTCGGCGTAGTCA
568	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0135 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTGCGATGTCGCTTCAACGT
569	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0136 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGCCTAATTTCCGGATCAAT
570	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0137 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGTGGCCGGAACCGTCATAG
571	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0138 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ACCCTCCGAATCGTAACGGA
572	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0139 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	AAACGGTACGACAGCGGTG
573	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0140 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ACATAGTCGACGGCTCGATT
574	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0141 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GATGGCGCTTCAGTCGTCGG
575	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0142 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ATAATCCGGAAACGCTCGAC
576	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0143 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGCCGGGCTGACAATTAAACG
577	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0144 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGTCGCCATATGCCGGTGGC

578	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0145 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGGGCCTATAACACCATC GA
579	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0146 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGCCGTTCCGAGATACTT GA
580	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0147 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGGGACGTCGCGAAAATG TA
581	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0148 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TCGGCATAACGGGACACAC GC
582	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0149 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	AGCTCCATCGCCGCGATA AT
583	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0150 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ATCGTATCATCAGCTAGC GC
584	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0151 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TCGATCGAGGTTGCATTC GG
585	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0152 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CTCGACAGTTCGTCCCGA GC
586	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0153 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGGTAGTATTAATCGCTG AC
587	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0154 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TGAACGCGTGTTTCCTTG CA
588	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0155 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGACGCTAGGTAACGTAG AG

589	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0156 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CATTGTTGAGCGGGCGCGCT
590	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0157 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CCGCTATTGAAACCGCCCAC
591	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0158 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	AGACACGTCACCGGTCAA AA
592	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0159 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TTACGATCTAGCGGCGTAG
593	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0160 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TTCGCACGATTGCACCTT GG
594	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0161 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GGTTAGAGACTAGGCGCGCG
595	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0162 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CCTCCGTGCTAACGCGGACG
596	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0163 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TTATCGCGTAGTGCTGACGT
597	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0164 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TACGCTTGCGTTTAGCGTCC
598	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0165 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGCGGCCCCACGCGTCATCGC
599	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0166 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	AGCTCGCCATGTCGGTTC TC

600	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0167 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	AACTAGCCCGAGCAGCTTCG
601	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0168 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGCAAGGTGTCGGTAACCT
602	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0169 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CTTCGACGCCATCGTGCTCA
603	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0170 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TCCTGGATACCGCGTGGTTA
604	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0171 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ATAGCCGCCGCTCATTACCT
605	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0172 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTCGTCCGGGATTACAAAAT
606	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0173 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TAATGCTGCACACGCCGAT
607	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0174 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TATCGCTTCCGATTAGTCG
608	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0175 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTACCATACCGCGTACCTT
609	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0176 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TAAGATCCGCGGGTGGCAAC
610	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0177 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTAGACGTCGTGAGCTTAC

611	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0178 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TCGCGGACATAGGGCTCTAA
612	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0179 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	AGCGCAGATAGCGCGTATCA
613	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0180 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTTCGCTTCGTAACGAGGAA
614	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0181 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GACCCCCGATAACTTTTGAC
615	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0182 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ACGTCCATACTGTCGGCTAC
616	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0183 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTACCATTGCCGGCTCCCTA
617	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0184 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TGGTTC CGTAGGTCGGTATA
618	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0185 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TCTGGCTTGACACGACCGTT
619	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0186 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGCTAGGTCCGGTAAGTGCG
620	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0187 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	AGCACGTAATGTCCGTGGAT
621	l1sg_Non_Targeting_Human_GA_0188 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	AAGGCGCGCGAATGTGGCAG

622	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0189 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ACTGCGGAGCGCCCAATATC
623	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0190 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGTCGAGTGCTCGAACTCCA
624	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0191 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TCGCAGCGGCGTGGGATCGG
625	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0192 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	ATCTGTCCTAATTCGGATCG
626	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0193 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TGCGGCGTAATGCTTGAAAG
627	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0194 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CGAACTTAATCCCGTGGCAA
628	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0195 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GCCGTGTTGCTGGATACGCC
629	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0196 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	TACCCTCCGGATACGGACTG
630	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0197 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	CCGTTGGACTATGGCGGGTC
631	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0198 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	GTACGGGGCGATCATCCACA
632	lsg_Non_Targeting_Human_GA_0199 Non_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	AAGAGTAGTAGACGCCCCGG

633	1lsg_Non_Targeting_Human_GA_0200lNon_Targeting_Human	Non_Targeting_Human	AAGAGCGAATCGATTTCTG
634	3lsg_hCDC16_CC_1lCDC16	CDC16	TCAACACCAAGTGCCTGACGG
635	3lsg_hCDC16_CC_2lCDC16	CDC16	AAAGTAGCTTCACTCTCTCG
636	3lsg_hCDC16_CC_3lCDC16	CDC16	GAGCCAACCAATAGATGTCC
637	3lsg_hCDC16_CC_4lCDC16	CDC16	GCGCCGCCATGAACCTAGAG
638	3lsg_hGTF2B_CC_1lGTF2B	GTF2B	ACAAAGGTTGGAACAGAAC
639	3lsg_hGTF2B_CC_2lGTF2B	GTF2B	GGTGACCGGGTTATTGATGT
640	3lsg_hGTF2B_CC_3lGTF2B	GTF2B	TTAGTGGAGGACTACAGAGC
641	3lsg_hGTF2B_CC_4lGTF2B	GTF2B	ACATATAGCCCGTAAAGCTG
642	3lsg_hHSPA5_CC_1lHSPA5	HSPA5	CGTTGGCGATGATCTCCACG
643	3lsg_hHSPA5_CC_2lHSPA5	HSPA5	TGGCCTTTTCTACCTCGCGC
644	3lsg_hHSPA5_CC_3lHSPA5	HSPA5	AATGGAGATACTCATCTGGG
645	3lsg_hHSPA5_CC_4lHSPA5	HSPA5	GAAGCCCGTCCAGAAAGTGT
646	3lsg_hHSPA9_CC_1lHSPA9	HSPA9	CAATCTGAGGAACTCCACGA
647	3lsg_hHSPA9_CC_2lHSPA9	HSPA9	AGGCTGCGGCGCCACGAGA
648	3lsg_hHSPA9_CC_3lHSPA9	HSPA9	ACTTTGACCAGGCCTTGCTA

649	3lsg_hHSPA9_CC_4HSPA9	HSPA9	ACCTTCCATAACTGCCACGC
650	3lsg_hPAFAH1B1_CC_1PAFAH1B1	PAFAH1B1	CGAGGCGTACATACCCAA
651	3lsg_hPAFAH1B1_CC_2PAFAH1B1	PAFAH1B1	ATGGTACGGCCAAATCAA
652	3lsg_hPAFAH1B1_CC_3PAFAH1B1	PAFAH1B1	TCTTGTAATCCCATACGC
653	3lsg_hPAFAH1B1_CC_4PAFAH1B1	PAFAH1B1	ATTCACAGGACACAGAGA
654	3lsg_hPCNA_CC_1PCNA	PCNA	CCAGGGCTCCATCCTCAA
655	3lsg_hPCNA_CC_2PCNA	PCNA	TGAGCTGCACCAAAGAGA
656	3lsg_hPCNA_CC_3PCNA	PCNA	ATGTCTGCAGATGTACCC
657	3lsg_hPCNA_CC_4PCNA	PCNA	CGAAGATAACGCGGATAC
658	3lsg_hPOLR2L_CC_1POLR2L	POLR2L	GCTGCAGGCCGAGTACAC
659	3lsg_hPOLR2L_CC_2POLR2L	POLR2L	ACAAGTGGGAGGCTTACC
660	3lsg_hPOLR2L_CC_3POLR2L	POLR2L	GCAGCGTACAGGGATGAT
661	3lsg_hPOLR2L_CC_4POLR2L	POLR2L	GCAGTAGCGCTTCAGGCC
662	3lsg_hRPL9_CC_1RPL9	RPL9	CAAATGGTGGGGTAACAG
663	3lsg_hRPL9_CC_2RPL9	RPL9	GAAAGGAACTGGCTACCG
664	3lsg_hRPL9_CC_3RPL9	RPL9	AGGGCTTCCGTTACAAGA
665	3lsg_hRPL9_CC_4RPL9	RPL9	GAACAAGCAACACCTAA

обезжиренным молоком в TBST (10 mM Трис, pH 8,0, 150 mM NaCl, 0,5% Твин 20) в течение 60 минут мембрану инкубировали с антителами против BRD9 (1:1000, лаборатория Bethyl A303-781A), GAPDH (1:5,000, Cell Signaling Technology) и/или MBP (1:1000, BioRad) в течение ночи при 4 °C. Мембраны промывали три раза по 10 мин и инкубировали с анти-мышинными или анти-кроличьими антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена (HRP, Фиг. 2-3) или IRDye (Фиг. 4, 1:20 000, LI-COR) в течение по меньшей мере 1 ч. Блоты трижды промывали TBST и проявляли с помощью любой системы ECL в соответствии с протоколами производителя (Фиг. 2-3) или сканировали на системе визуализации Odyssey CLx (Фиг. 4).

Результаты: Обработка клеток синовиальной саркомы SYO1 соединением 1, разрушающим BRD9, приводит к дозозависимому (Фиг. 2) и зависимому от времени (Фиг. 3) истощению BRD9 в клетках. Кроме того, как изображено Фиг. 4, истощение BRD9 соединением 1 реплицируется в линии клеток несинавиальной саркомы (293T) и может продолжаться в течение не менее 5 дней.

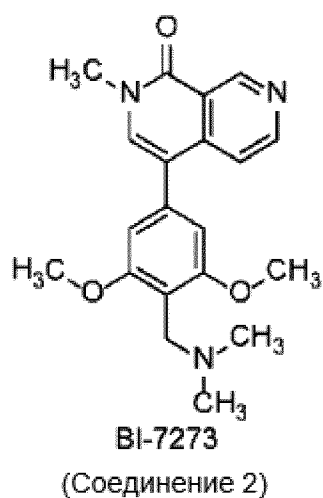
Пример 3 - Подавление роста синовиальных клеточных линий ингибиторами BRD9 и разрушителями BRD9

Следующий пример демонстрирует, что разрушители и ингибиторы BRD9 избирательно подавляют рост клеток синовиальной саркомы.

Процедуры:

Клетки обрабатывали ДМСО или разрушителем BRD9, соединением 1, в указанных концентрациях, и пролиферацию контролировали с 7 по 14 день путем измерения слияния во времени с использованием системы анализа живых клеток IncuCyte (Фиг. 5). Питательную среду и соединения обновляли каждые 3-4 дня.

Клетки высевали в 12-луночные планшеты и обрабатывали ДМСО, 1 мкМ ингибитора BRD9, соединением 2 (также известного как BI-7273, см. Martin et al, J Med Chem. 59(10):4462-4475 (2016); см. структуру соединения 2 ниже), или 1 мкМ разрушителя BRD9, соединением 1.



Количество клеток было оптимизировано для каждой клеточной линии.

Питательную среду и соединения обновляли каждые 3-5 дня. Клетки SYO1, Yamato, A549, 293T и HS-SY-II фиксировали и окрашивали на 11 день. Клетки ASKA фиксировали и окрашивали в сутки 23. Окрашивание проводили путем инкубации с раствором кристаллического фиолетового (0,5 г кристаллического фиолетового, 27 мл 37% формальдегида, 100 мл 10X PBS, 10 мл метанола, 863 dH₂O до 1 л) в течение 30 минут с последующими 3-кратными промывками водой и сушкой планшетоов в течение минимум 24 ч при комнатной температуре. Планшеты последовательно сканировали на системе визуализации Odyssey CLx (Фиг. 6).

Клетки высевали в 96-луночный планшет со сверхнизкими кластерами (Costar, #7007) в 200 мкл полной среды и обрабатывали на 2 день ДМСО, стауроспорином или деструктором BRD9, соединением 1 в указанных дозах (Фиг. 7). Среду и соединения меняли каждые 5 дней, а колонии клеток визуализировали на день 14.

Результаты: Как изображено на Фиг. 5, 6 и 7, обработка клеточных линий синовиальной саркомы (SYO1, Yamato, HS-SY-II и ASKA) ингибитором BRD9, соединением 2 или деструктором BRD9, соединением 1, приводит к подавлению роста клеток, но не приводит к подавлению роста несиновиальных контрольных линий раковых клеток (293T, A549, G401).

Пример 4 - Селективное подавление роста линий синовиальных клеток деструкторами BRD9 и связывающими агентами BRD9

Следующий пример демонстрирует, что деструкторы и связывающие агенты BRD9 избирательно подавляют рост клеток синовиальной саркомы.

Методика: Клетки высевали в 6-луночные или 12-луночные планшеты и ежедневно обрабатывали деструктором BRD9 (Соединение 1), связывающим агентом BRD9 бромо-домена (Соединение 2), связывающим лигазу E3 агентом (леналидомид), ДМСО или стауроспорином (положительный контроль для уничтожения клеток) в указанных концентрациях. Количество клеток было оптимизировано для каждой клеточной линии. Среду для выращивания обновляли каждые 5 дней. К 14 дню среду удаляли, клетки промывали PBS и окрашивали, используя 500 мкл 0,005% (мас./об.) раствора кристаллического фиолетового в 25% (об./об.) метаноле в течение не менее 1 часа при комнатной температуре. Впоследствии планшеты сканировали на системе Odyssey CLx Imaging.

Результаты. Как изображено на Фиг. 8 и 9, обработка клеточных линий синовиальной саркомы (SYO1, HS-SY-II и ASKA) соединением 1 или соединением 2 приводила к подавлению роста клеток, но не приводила к подавлению роста несиновиальных контрольных линий раковых клеток (RD, HCT116 и Calu6). В целом соединение 1 показало наиболее значительное подавление роста во всех линиях синовиальных клеток.

Пример 5- Подавление роста клеток синовиальной саркомы

В следующем примере продемонстрировано, что деструкторы BRD9 ингибируют рост клеток и вызывают апоптоз в клетках синовиальной саркомы.

Методика: Клетки SYO1 обрабатывали в течение 8 или 13 дней ДМСО, деструктором BRD9 (Соединение 1) при 200 нМ или 1 мкМ или связывающим лигазу E3 агентом (леналидомид) при 200 нМ. Соединения обновляли каждые 5 дней. Анализ клеточного цикла выполняли с использованием проточного цитометрического анализа Click-iT™ Plus EdU (Invitrogen). Анализ апоптоза выполняли с использованием набора для обнаружения апоптоза Annexin V-FITC (Sigma A9210). Анализы выполняли в соответствии с протоколом производителя.

Результаты. Как изображено на Фиг. 10-13, обработка соединением 1 в течение 8 или 13 дней приводила к уменьшению количества клеток в S-фазе клеточного цикла по сравнению с ДМСО и леналидомидом. Обработка соединением 1 в течение 8 дней также приводила к увеличению количества клеток с ранним и поздним апоптозом по сравнению с контролем ДМСО.

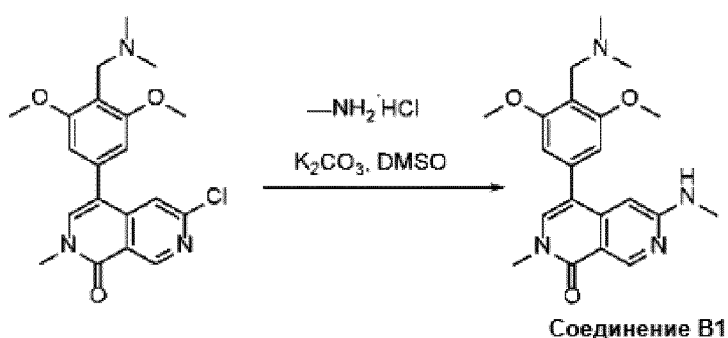
Пример 6 - Композиция для SS18-SSX1-BAF

В следующем примере продемонстрирована идентификация BRD9 как компонента SS18-SSX, содержащего комплексы BAF.

Методика: Стабильная линия клеток 293T, экспрессирующая HA-SS18SSX1, была создана с использованием лентивирусной интеграции. Комплексы BAF, содержащие SS18-SSX1, подвергали аффинной очистке, и последующий масс-спектрометрический анализ выявил взаимодействующие белки SS18-SSX1.

Результаты: Как изображено на Фиг. 14, комплексы BAF, включая слитый белок SS18-SSX, также включали BRD9. Было идентифицировано более 5 уникальных пептидов для ARID1A (95 пептидов), ARID1B (77 пептидов), SMARCC1 (69 пептидов), SMARCD1 (41 пептид), SMARCD2 (37 пептидов), DPF2 (32 пептида), SMARCD3 (26 пептидов), ACTL6A (25 пептидов), BRD9 (22 пептида), изоформа 2 DPF1 (18 пептидов), DPF3 (13 пептидов) и ACTL6B (6 пептидов).

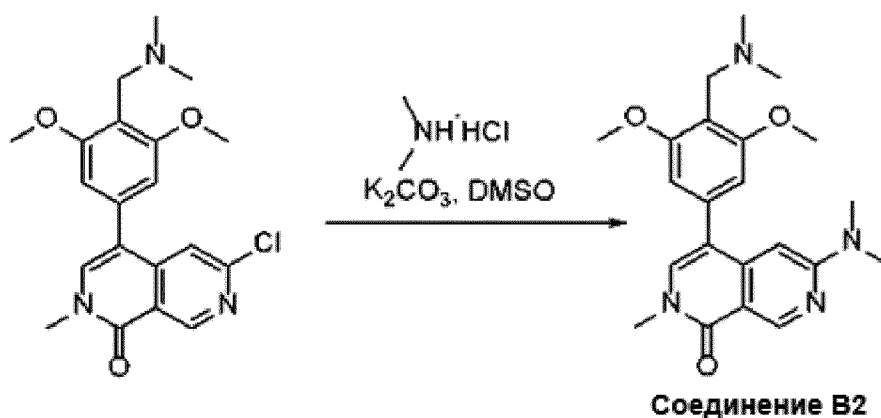
Пример 7 - Получение 4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-6-(метиламино)-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (соединение B1)



К перемешиваемой смеси 6-хлор-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) и метанамина гидрохлорид (174,08 мг, 2,58 ммоль, 10,0 экв.) в ДМСО (3 мл) добавляли K_2CO_3 (890,82 мг, 6,45 ммоль, 25,0 экв.) при комнатной температуре.

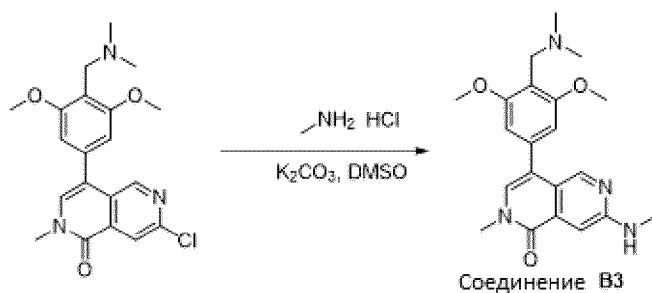
Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 130 °С, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Твердое вещество фильтровали, неочищенный раствор очищали препаративной ВЭЖХ (условия: XBridge Shield RP18 OBD Колонка 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 40 мл/минута; Градиент: 18% В до 18% В за 2 минут; 254/220 нм; Rt: 7,43 минут) с получением 4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-6-(метиламино)-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (27 мг, 26%), ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,08 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,33 (с, 6H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 383,20.

Пример 8 - Получение 6-(диметиламино)-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (соединение В2)



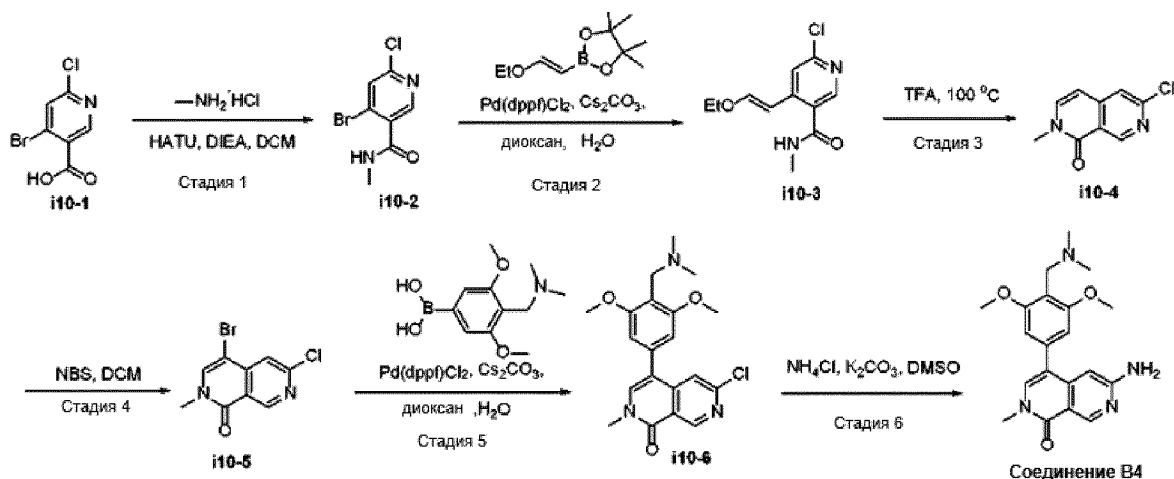
К перемешиваемой смеси 6-хлор-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (77,6 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) и диметиламина гидрохлорида (163,14 мг, 2,0 ммоль, 10,0 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли TEA (404,91 мг, 4,0 ммоль, 20,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 130 °С, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Твердое вещество фильтровали, фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Колонка, X Bridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH₃H₂O) и ACN (от 10% фазы В до 70% за 8 минут); с получением 23 мг (27%) 6-(диметиламино)-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,15 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,77 (с, 2H), 6,52 (с, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,12 (с, 6H), 2,34 (с, 6H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 397,40.

Пример 9 - Получение 4-[4-[(Диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-7-(метиламино)-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-1-она (соединение В3)

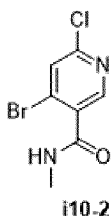


К раствору 7-хлор-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-1-она (50 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) и метанамина гидрохлорид (87,0 мг, 1,29 ммоль, 10,0 экв.) в растворителе ДМСО (2 мл) добавляли K_2CO_3 (445,4 мг, 3,22 ммоль, 25,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при 130°C в течение в течение ночи. После охлаждения твердое вещество фильтровали, неочищенный раствор очищали препаративной ВЭЖХ (условия: XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; Подвижная фаза А: вода (0,05% NH_3H_2O), Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 25 мл/минута; Градиент: от 30% В до 80% В за 8 минут; 220 нм; Rt: 7,8 минут) с получением 4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-7-(метиламино)-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-1-она (15,5 мг, 31%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,76 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,67 (д, $J=11,1$ Гц, 5H), 2,97 (с, 3H), 2,31 (с, 6H). ЖХ-МС: (ЭР, m/z): $[M+H]^+=383,30$.

Пример 10 - Получение 6-амино-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (соединение В4) и 7-амино-4-(4-((диметиламино)метил)-3,5-диметоксифенил)-2-метил-2,6-нафтиридин-1(2H)-она (соединение В5)

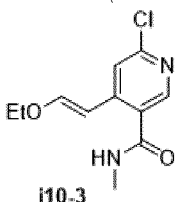


Стадия 1: Получение 4-бром-6-хлор-N-метилтиридин-3-карбоксамида (i10-2)



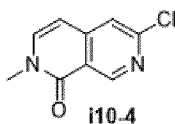
К раствору 4-бром-6-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 8,46 ммоль, 1,0 экв.), метанамина гидрохлорид (0,63 г, 9,30 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (3,28 г, 25,38 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли НАТУ (4,82 г, 12,69 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа. Затем реакцию промывали водой (20 м x 2), и органический слой концентрировали под вакуумом с получением желтого сиропа. Продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 249.

Стадия 2: Получение 6-хлор-4-[(E)-2-этоксиэтенيل]-N-метилпиридин-3-карбоксамида (i10-3)



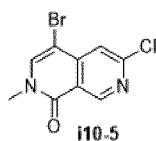
К раствору 4-бром-6-хлор-N-метилпиридин-3-карбоксамида (1,0 г, 4,0 ммоль, 1 экв.) и 2-[(E)-2-этоксиэтенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,95 г, 4,81 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (3,92 г, 12,03 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (0,35 г, 0,48 ммоль, 0,12 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 90°C в атмосфере азота, и реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 6-хлор-4-[(E)-2-этоксиэтенил]-N-метилпиридин-3-карбоксамида (680 мг, 57%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 241.

Стадия 3: 6-хлор-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-он (i10-4)



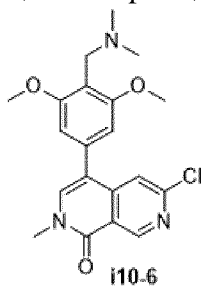
В 20 мл сосуд высокого давления добавляли 6-хлор-4-[(E)-2-этоксиэтенил]-N-метилпиридин-3-карбоксамид (680 мг, 2,83 ммоль, 1,0 экв.) и ТФУ (5 мл, 67,32 ммоль, 23,83 экв.) при комнатной температуре, реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 6-хлор-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (580 мг, неочищенный) в виде темно-желтого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 195.

Стадия 4: Получение 4-бром-6-хлор-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (i10-5)



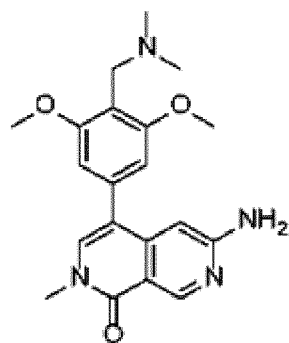
К перемешиваемой смеси 6-хлор-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (580 мг, 2,98 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NBS (583,46 мг, 3,28 ммоль, 1,1 экв.), и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали водой (3×50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали от 0 до 80% EtOAc в петролейном эфире. Очищенные фракции выпаривали досуха с получением 4-бром-6-хлор-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (899 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273.

Стадия 5: Получение 6-хлор-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (i10-6)



К раствору 4-бром-6-хлор-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (843 мг, 3,08 ммоль, 1,0 экв.) и [4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]бороновой кислоты (736,88 мг, 3,08 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (40 мл) и H_2O (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,01 г, 9,25 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (302,04 мг, 0,37 ммоль, 0,12 экв.). После перемешивания в течение 2 часов при 90°C в атмосфере азота, реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюировали от 0 до 80% EtOAc в петролейном эфире. Очищенные фракции выпаривали досуха с получением 6-хлор-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (670 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.

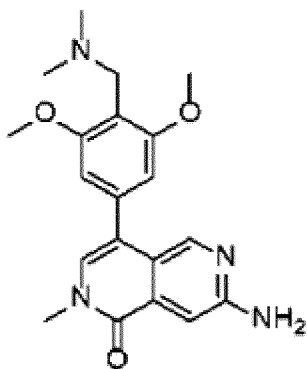
Стадия 6: Получение 6-амино-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (соединение В4)



Соединение В4

К перемешиваемой смеси 6-хлор-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она (232 мг, 0,60 ммоль, 1,0 экв.) и NH_4Cl (479,94 мг, 8,97 ммоль, 15,0 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли K_2CO_3 (2,07 г, 14,95 ммоль, 25,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, сушили над Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (условия: X Select CSH Prep C18 OBD Колонка, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,1% FA) и ACN (выдержка 7% фазы В за 7 минут); Детектор, УФ) с получением 3,4 мг (1,54%) 6-амино-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-она в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,04 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,84 (с, 2H), 6,54 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,97 (с, 6H), 3,59 (с, 3H), 2,85 (с, 6H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,25.

Получение 7-амино-4-(4-((диметиламино)метил)-3,5-диметоксифенил)-2-метил-2,6-нафтиридин-1(2H)-она (соединение В5)

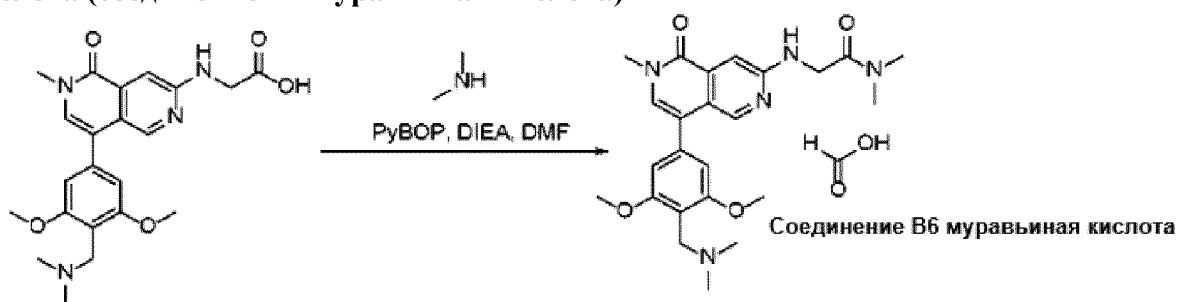


Соединение В5

Соединение В5 получали способом, аналогичным, как описано выше для соединения В4. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,39 (с, 1H), 7,65 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,98 (с, 6H), 3,64 (с, 3H), 2,92 (с, 6H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,25.

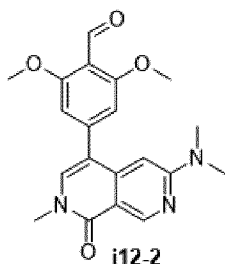
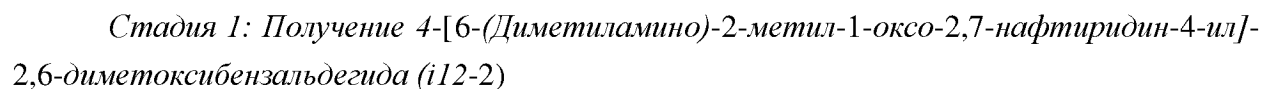
Пример 11 - Получение 2-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-

6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]-N, N-диметилацетамида, муравьиная кислота (соединение B6 муравьиная кислота)

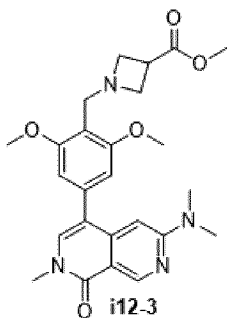


К перемешиваемой смеси [(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]уксусной кислоты (60,0 мг, 0,141 ммоль, 1,00 экв.) и диметиламина гидрохлорида (17,2 мг, 0,211 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (2,00 мл) добавляли DIEA (54,6 мг, 0,422 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем добавляли PyBOP (146,43 мг, 0,281 ммоль, 2,00 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (условия: Sun Fire C18 OBD Prep Колонка, 100 Å, 5 мкм, 19 мм X 250 мм; подвижная фаза, вода (0,1% FA) и ACN (от 10% фазы В до 31% за 11 минут). Это приводило к образованию 2-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]-N, N-диметилацетамида; муравьиная кислота (10,9 мг, 17,7%), в виде темно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,51 (шир. с, 0,5H, FA), 8,50 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,92 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,95 (с, 6H), 3,65 (с, 3H), 3,36 (с, 6H), 3,05 (д, J=5,5 Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 454,20.

Пример 12 - Получение 1-([4-[6-(Диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)-N-(5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси]пентил)азетидин-3-карбоксамида (соединение D1)

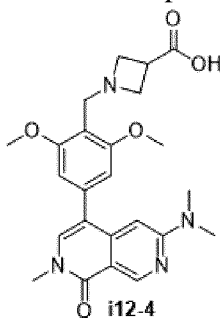


Стадия 2: Получение метил-1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-карбоксилата (i12-3)



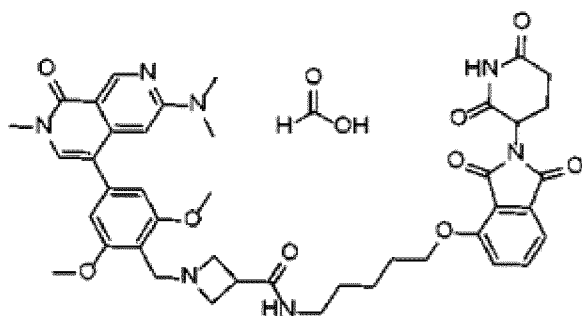
К раствору 4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (331,00 мг, 0,901 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,00 мл) добавляли метилазетидин-3-карбоксилата гидрохлорид (163,88 мг, 1,081 ммоль, 1,2 экв.) и NaBH₃CN (169,85 мг, 2,703 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение в 1 часа. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали CH₂Cl₂/MeOH(10:1) с получением метил-1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-карбоксилата (279 мг, 66,38%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=466,5.

Стадия 3: Получение 1-([4-[6-(Диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-карбоновой кислоты (12-4)



К раствору метил-1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-карбоксилата (140,00 мг, 0,300 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (3,00 мл) и H₂O (3,00 мл) добавляли LiOH (71,87 мг, 3,001 ммоль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение в 3 часов. Неочищенную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (условия: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, HCl в воде, градиент от 10% до 70% за 35 минут; детектор, УФ 254 нм). Это приводило к образованию 1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-карбоновой кислоты (120 мг, 88,37%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=452,5.

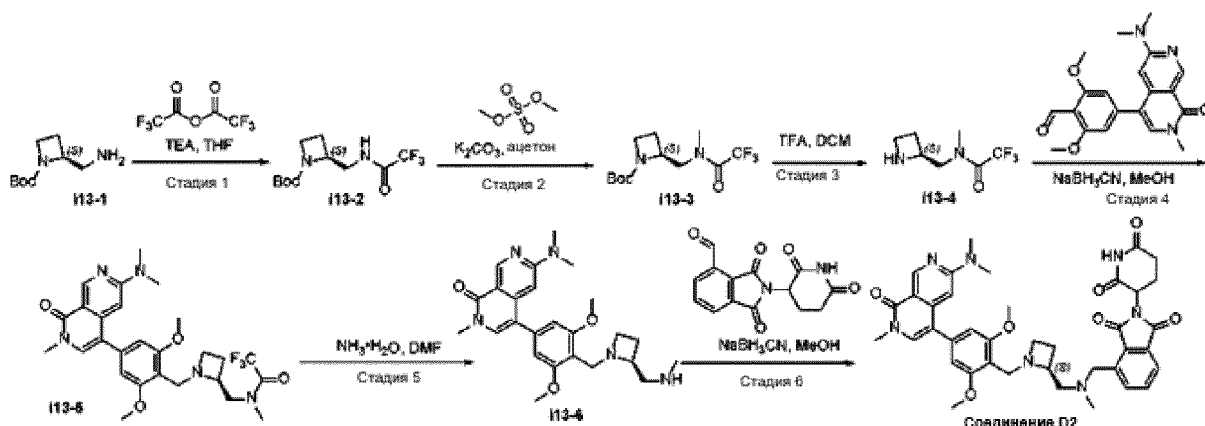
Стадия 4: Получение 1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)-N-(5-[2-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси)пентил)азетидин-3-карбоксамид (соединение D1, муравьиная кислота)



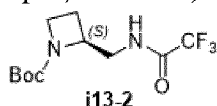
Соединение D1 муравьиная кислота

К раствору 1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-карбоновой кислоты (50,00 мг, 0,110 ммоль, 1,00 экв.) и 4-[(5-аминопентил)окси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (39,71 мг, 0,110 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,50 мл) добавляли DIEA (42,84 мг, 0,331 ммоль, 3,00 экв.) и PyBOP (86,25 мг, 0,166 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение в 1 часа. Неочищенный продукт (50 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (условия: SunFire C18 OBD Prep Колонка, 100Å, 5 мкм. 19 мм X 250 мм; Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/минута; Градиент: от 11% В до 27% В за 18 минут; 254 нм; R_t: 16,87 минут) с получением 1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)-N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси]пентил)азетидин-3-карбоксамид формиата (13,5 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 9,12 (с, 1H), 8,17 (с, 0,3H, FA), 7,76 (дд, J=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,53-7,28 (м, 3H), 6,79 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,99 (дд, J=12,1, 5,4 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,23-4,15 (м, 2H), 4,15-4,03 (м, 2H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,52 (с, 3H), 3,42 (т, J=8,1 Гц, 1H), 3,34-3,12 (м, 3H), 3,10 (с, 6H), 2,86-2,62 (м, 3H), 2,21-2,07 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 2H), 1,63-1,50 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=452,45.

Пример 13 - Получение 4-((((S)-1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)азетидин-2-ил)метил)(метил)амино)метил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение D2)

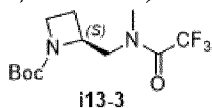


Стадия 1: Получение *трет*-бутил-(*S*)-2-((2,2,2-трифторацетида)метил)азетидин-1-карбоксилата (i13-2)



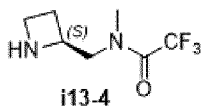
К раствору *трет*-бутил-(2*S*)-2-(аминометил)азетидин-1-карбоксилата (900,00 мг, 4,832 ммоль, 1,00 экв.) и трифторуксусного ангидрида (1,522 г, 7,248 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (9,00 мл) добавляли ТЕА (977,92 мг, 9,664 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Полученный раствор разбавляли ЕтОАс. Полученную смесь промывали водой (3×50 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который наносили на колонку из силикагеля с этил ЕА/РЕ(15:85) с получением *трет*-бутил-(2*S*)-2-[(2,2,2-трифторацетида)метил]азетидин-1-карбоксилата (1,27 г, 93,11%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=283$.

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-(*S*)-2-((2,2,2-трифтор-*N*-метилацетида)метил)азетидин-1-карбоксилата (i13-3)



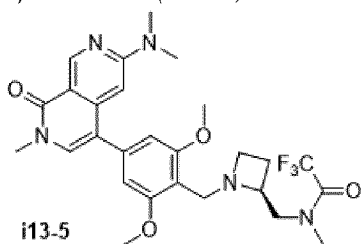
К раствору *трет*-бутил-(2*S*)-2-[(2,2,2-трифторацетида)метил]азетидин-1-карбоксилата (1,27 г, 4,499 ммоль, 1,00 экв.) и диметилсульфата (681,00 мг, 5,399 ммоль, 1,2 экв.) в ацетоне (15,00 мл) добавляли K_2CO_3 (621,83 мг, 4,499 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Полученную смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-(2*S*)-2-[(2,2,2-трифтор-*N*-метилацетида)метил]азетидин-1-карбоксилата (1,64 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=297$.

Стадия 3: Получение (*S*)-*N*-(азетидин-2-илметил)-2,2,2-трифтор-*N*-метилацетида (i13-4)



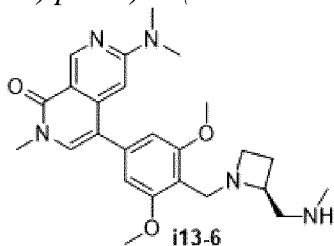
Раствор *трет-бутил*-(2*S*)-2-[(2,2,2-трифтор-*N*-метилацетамидо)метил]азетидин-1-карбоксилата (1,64 г, 5,535 ммоль, 1,00 экв.) и ТФУ (3,50 мл, 47,121 ммоль, 8,51 экв.) в ДХМ (16,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при 25 °С. Смесь концентрировали с получением *N*-[(2*S*)-азетидин-2-илметил]-2,2,2-трифтор-*N*-метилацетамида (2,08 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: [M+H]⁺=197.

Стадия 4: Получение (S)-N-((1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)азетидин-2-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамида (i13-5)



К раствору 4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (620,00 мг, 1,688 ммоль, 1,00 экв.) и *N*-[(2*S*)-азетидин-2-илметил]-2,2,2-трифтор-*N*-метилацетамида (496,57 мг, 2,531 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (5,00 мл, 64,609 ммоль, 38,29 экв.) добавляли NaBH(OAc)₃ (715,31 мг, 3,375 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле, элюировали MeOH]/ДХМ (4,2:95,8) с получением *N*-[(2*S*)-1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-2-ил]метил]-2,2,2-трифтор-*N*-метилацетамида (436 мг, 47,18%) в виде темно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: [M+H]⁺=548.

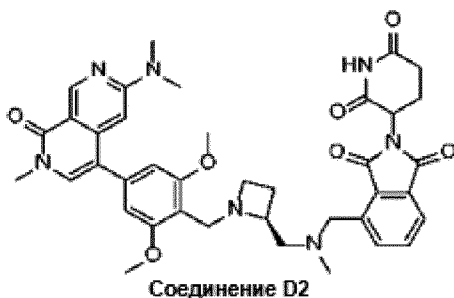
Стадия 5: Получение (S)-4-(3,5-диметокси-4-((2-((метиламино)метил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-6-(диметиламино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (6)



Раствор *N*-[(2*S*)-1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-2-ил]метил]-2,2,2-трифтор-*N*-метилацетамида (400,00 мг, 0,730 ммоль, 1,00 экв.) и NH₃•H₂O (2,00 мл, 51,361 ммоль, 70,31 экв.) в ДМФА (4,00 мл, 12,922 ммоль, 196,55 экв.) перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Полученный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта 4-(3,5-

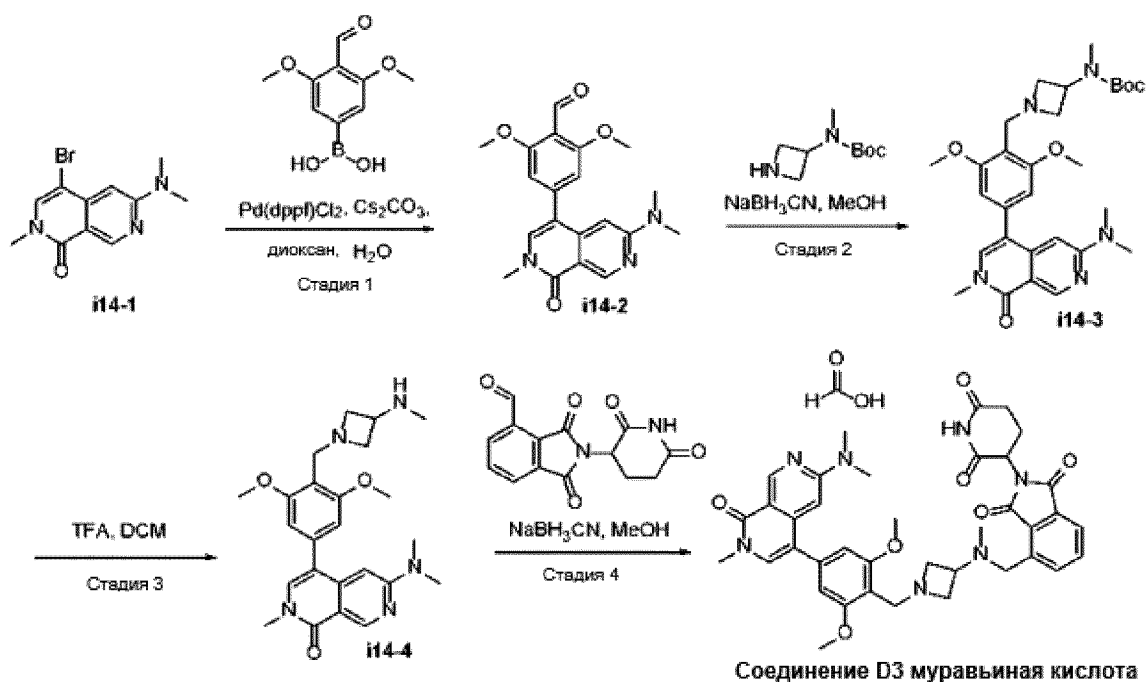
диметокси-4-[[[(2S)-2-[(метиламино)метил]азетидин-1-ил]метил]фенил)-6-(диметиламино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (458 мг) в виде твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=452.

Стадия 6: Получение 4-(S)-1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)азетидин-2-ил)метил)(метил)амино)метил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение D2)

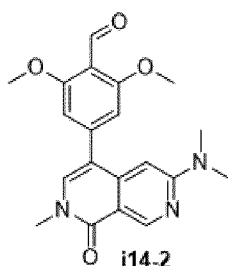


4-(3,5-диметокси-4-[[[(2R)-2-[(метиламино)метил]азетидин-1-ил]метил]фенил)-6-(диметиламино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-он (100,00 мг, 0,221 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-карбальдегид (63,39 мг, 0,221 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в MeOH (2,00 мл). Затем NaBH₃CN (69,58 мг, 1,107 ммоль, 5 экв.) добавляли к смеси, и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Без какой-либо дополнительной обработки смесь очищали препаративной ВЭЖХ (условия: SunFire C18 OBD Prep Колонка, 100Å, 5 мкм. 19 мм X 250 мм; Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/минута; Градиент: от 9% В до 19% В за 15 минут; 254 нм; Rt: 17,67 минут) с получением 4-((((S)-1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)азетидин-2-ил)метил)(метил)амино)метил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (20,4 мг, 12,76%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,05 (с, 1H), 8,00-7,74 (м, 3H), 7,51 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,88 (д, J=5,4 Гц, 2H), 6,60 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,26-5,05 (м, 1H), 4,64 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=12,8, 5,7 Гц, 1H), 4,27-4,08 (м, 4H), 3,93 (д, J=10,8 Гц, 6H), 3,59 (д, J=2,1 Гц, 3H), 3,16 (с, 6H), 3,10 (с, 2H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,80-2,58 (м, 3H), 2,32 (дд, J=15,9, 2,4 Гц, 4H), 2,19-2,08 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=722,20.

Пример 14 - Получение 4-([1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил) азетидин-3-ил](метил)амино)метил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D3, муравьиная кислота)

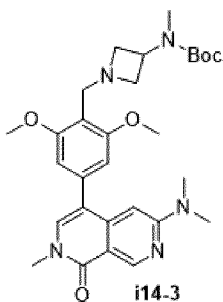


Стадия 1: Получение 4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (i14-2)



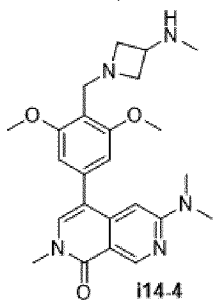
К раствору 4-бром-6-(диметиламино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (1,80 г, 6,380 ммоль, 1,00 экв.) и 4-формил-3,5-диметоксифенилбороновой кислоты (1,34 г, 6,380 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане и воде добавляли CS_2CO_3 (4,16 г, 12,760 ммоль, 2,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,47 г, 0,638 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания в течение 2 часов при 80°C в атмосфере азота полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EtOAc (1:1), с получением 4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (1,5 г, 57,59%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=368$.

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметокси фенил]метил)азетидин-3-ил]-N-метилкарбамата (i14-3)



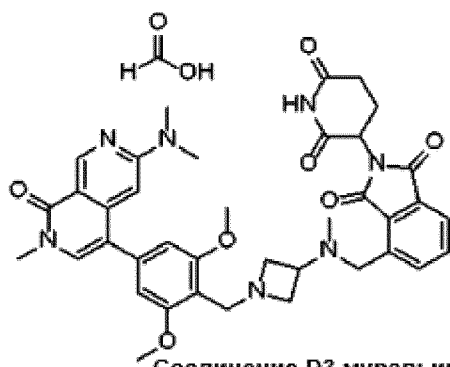
К перемешиваемой смеси 4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (100,00 мг, 0,272 ммоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил-N-(азетидин-3-ил)-N-метилкарбамата гидрохлорид (90,93 мг, 0,408 ммоль, 1,50 экв.) в MeOH порциями добавляли NaBH_3CN (34,21 мг, 0,544 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали ДХМ/MeOH (20:1) с получением *трет*-бутил-N-[1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-ил]-N-метилкарбамата (103 мг, 65,46%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538.

Стадия 3: 4-(3,5-диметокси-4-((3-(метиламино)азетидин-1-ил)метил)фенил)-6-(диметиламино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (14-44)



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметокси фенил]метил)азетидин-3-ил]-N-метилкарбамата (100,00 мг, 0,186 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляли ТФУ (0,20 мл, 2,693 ммоль, 14,48 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.

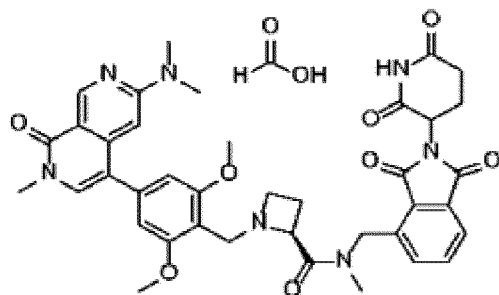
Стадия 4: Получение 4-([1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-ил](метил)амино]метил)-2-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D3, муравьиная кислота)



Соединение D3 муравьиная кислота

К перемешиваемой смеси 4-(3,5-диметокси-4-[[3-(метиламино)азетидин-1-ил]метил]фенил)-6-(диметиламино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (50,00 мг, 0,114 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-карбальдегида (65,42 мг, 0,229 ммоль, 2,00 экв.) в MeOH порциями добавляли NaBH_3CN (14,36 мг, 0,229 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (условия: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза, вода (0,1% FA) и ACN (от 16% фазы В до 26% за 8 минут); Детектор, УФ). Это приводило к образованию 4-([1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-ил](метил)амино]метил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота (2,8 мг, 3,17%) в виде белого твердого вещества, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,16 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,56 (шир. с, 1H, FA), 7,90-7,79 (м, 3H), 7,43 (с, 1H), 6,85 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,14 (дд, $J=12,3, 5,4$ Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,98 - 3,85 (м, 9H), 3,59 (с, 3H), 3,55- 3,45 (м 1H), 3,11 (с, 6H), 2,89-2,80 (м, 1H), 2,77-2,66 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,14- 2,07 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=708,30$.

Пример 15 - Получение (2S)-1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)метил)-N-метилазетидин-2-карбоксамида, муравьиная кислота (соединение D4, муравьиная кислота)

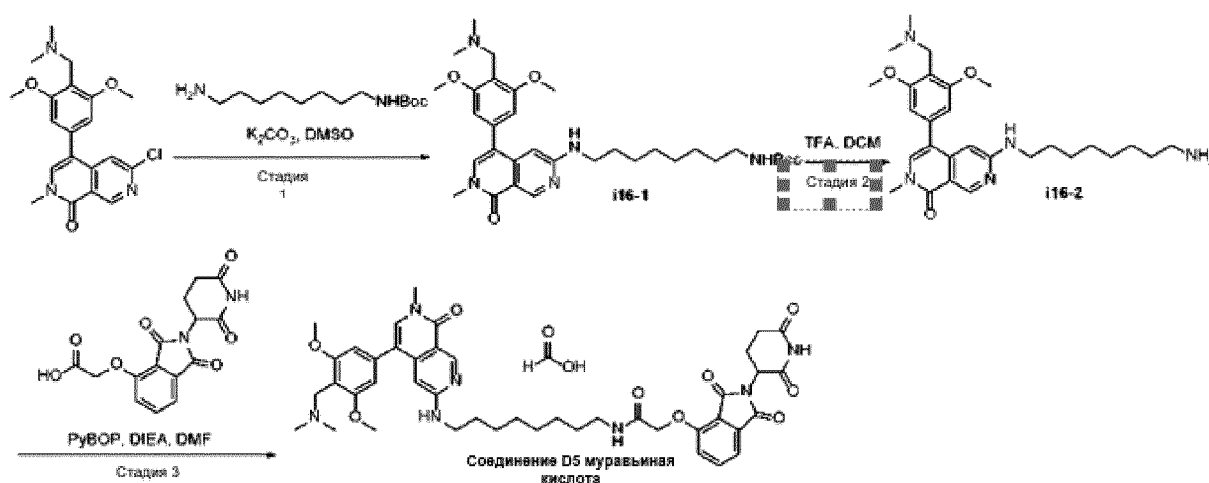


Соединение D4 муравьиная кислота

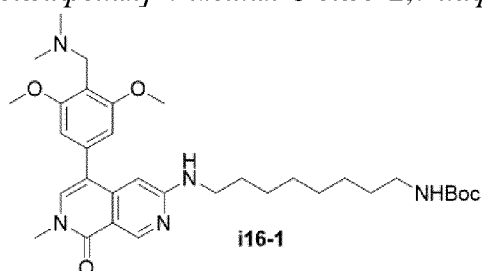
Соединение D4 получали способом, аналогичным Пример 12. (2S)-1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)-

N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)метил)-N-метилазетидин-2-карбоксамида муравьиной кислоты (9,1 мг, 17,56%) получали в виде светло-желтого твердого вещества, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,18-9,11 (м, 1H), 8,54 (с, 0,2H, FA), 7,93-7,52 (м, 2H), 7,46-7,27 (м, 2H), 6,85 (с, 2H), 6,54-6,30 (м, 1H), 5,34-4,94 (м, 4H), 4,48-4,31 (м, 2H), 4,03-3,79 (м, 8H), 3,91 (с, 3H), 3,14-2,93 (м, 9H), 2,90-2,67 (м, 4H), 2,60-2,38 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 736,45.

Пример 16 - Получение 1-[[2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]метил]-N-(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]амино]бутил)азетидин-3-сульфонамида, муравьиная кислота (соединение D5, муравьиная кислота)

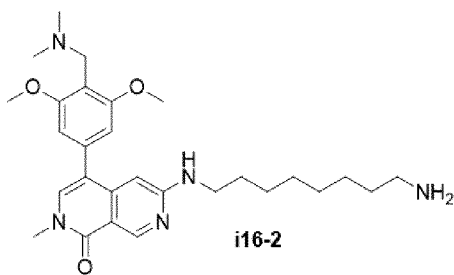


Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[8-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]октил]карбамата (i16-1)



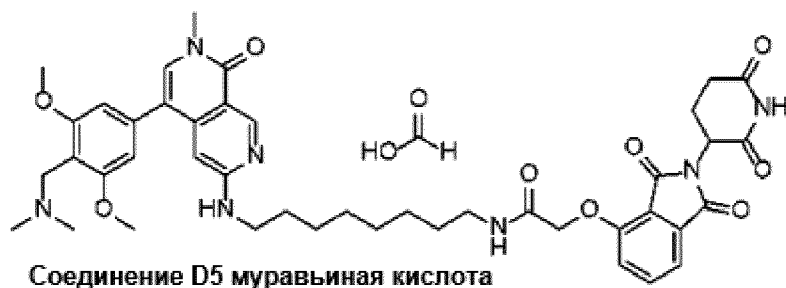
Использование процедуры, аналогичной описанной в примере 7, и замещение *трет*-бутил-N-(8-аминооктил)карбаматом (945 мг, 3,867 ммоль) дало *трет*-бутил-N-[8-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]октил]карбамат (140 мг, 82%) в виде желтого сиропа. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 596.

Стадия 2: Получение 6-[(8-аминооктил)амино]-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (i16-2)



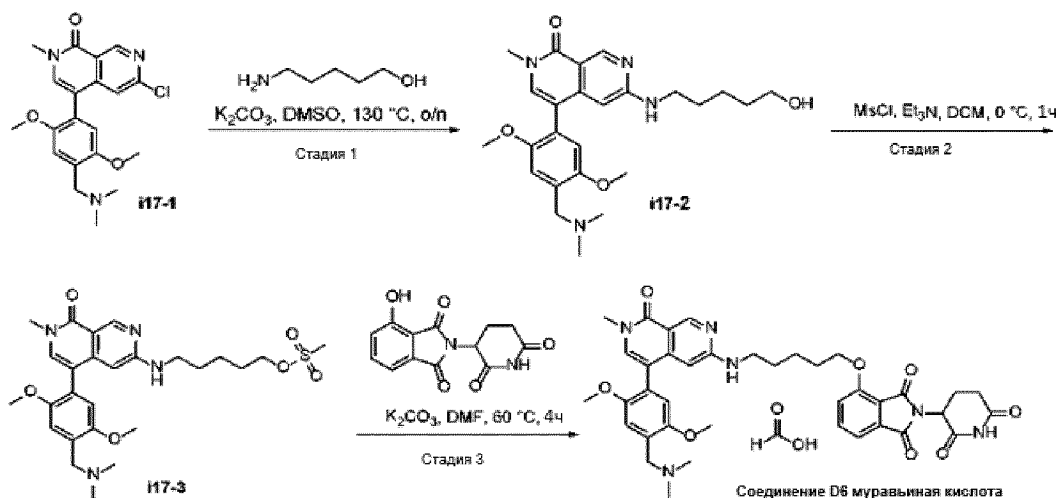
К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-N-[8-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]октил]карбамата (140 мг, 0,235 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,50 мл, 6,732 ммоль, 28,65 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (условия: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% муравьиная кислота), градиент от 1% до 20% за 20 минут; детектор, УФ 254 нм) с получением 6-[(8-аминооктил)амино]-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (100 мг, 80%) в виде желтого сиропа. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 596.

Стадия 3: Получение N-[8-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]октил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамида, муравьиная кислота (соединение D5, муравьиная кислота)



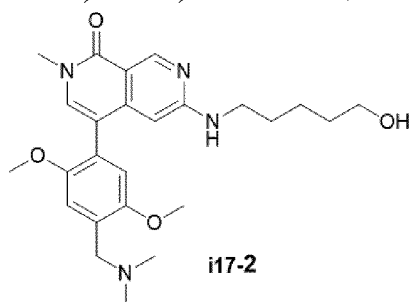
Использование процедуры, аналогичной описанной в примере 11, и замещение 6-[(8-аминооктил)амино]-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметокси фенил]-2-метил-2,7-нафтиридин-1-оном (50,0 мг, 0,101 ммоль, 1,00 экв.) и [[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]уксусной кислотой (30,2 мг, 0,091 ммоль, 0,90 экв.) дало N-[8-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]октил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамид муравьиной кислоты (6,2 мг, 7%) в виде белого твердого вещества, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,05 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,57 (шир. с, 1H, FA), 7,81 (дд, $J=8,4, 7,3$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 6,83 (с, 2H), 6,40 (с, 1H), 5,13 (дд, $J=12,6, 5,5$ Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,60 (с, 3H), 4,23 (с, 2H), 3,95 (с, 6H), 3,57 (с, 3H), 3,34-3,23 (м, 2H), 2,93-2,81 (м, 2H), 2,80-2,67 (м, 6H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,62-1,54 (м, 4H), 1,37-1,33 (м, 8H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 810,45.

Пример 17 - Получение 4-((5-((5-(4-((диметиламино)метил)-2,5-диметоксифенил)-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-2,7-нафтиридин-3-ил)амино)пентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D6, муравьиная кислота)



Стадия 1: Получение 4-(4-((диметиламино)метил)-2,5-диметоксифенил)-6-((5-гидроксип

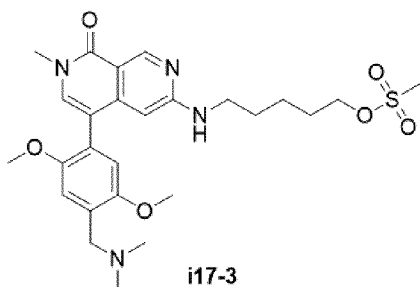
ентил)амино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (i17-2)



Использование процедуры, аналогичной описанной в примере 7, и замещение 6-хлор-4-(4-((диметиламино)метил)-2,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-оном (150,0 мг, 0,387 ммоль, 1,00 экв.) и 5-аминопентанолом (39,8 мг, 0,387 ммоль, 1,00 экв.) дало 4-(4-((диметиламино)метил)-2,5-диметоксифенил)-6-((5-гидроксипентил)амино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (90 мг, 51,4%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 455.

Стадия 2: Получение 5-((5-(4-((диметиламино)метил)-2,5-диметоксифенил)-7-метил-8-оксо-

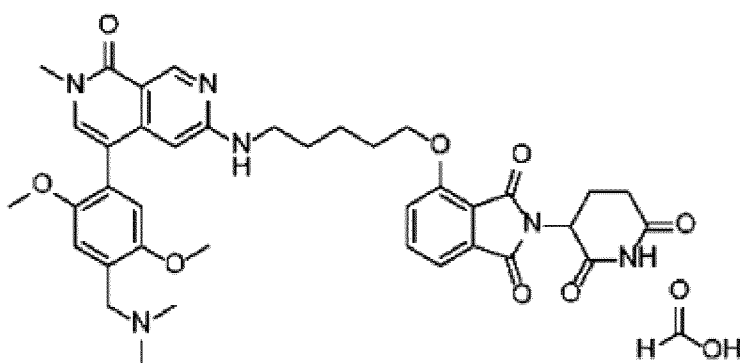
7,8-дигидро-2,7-нафтиридин-3-ил)амино)пентилметансульфоната (i17-3)



К раствору 4-(4-((диметиламино)метил)-2,5-диметоксифенил)-6-((5-гидроксипентил)амино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (90 мг, 0,198 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (100,2 мг, 0,990 ммоль, 5,00 экв.) в дихлорметане (2,00 мл) медленно добавляли метансульфонилхлорид (45,4 мг, 0,396 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, а затем медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением 5-((5-(4-((диметиламино)метил)-2,5-диметоксифенил)-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-2,7-нафтиридин-3-ил)амино)пентилметансульфоната (80,0 мг, 68,3%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 533.

Стадия 3: Получение 4-((5-((5-(4-((диметиламино)метил)-2,5-диметоксифенил)-7-метил-8-

оксо-7,8-дигидро-2,7-нафтиридин-3-ил)амино)пентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D6, муравьиная кислота)

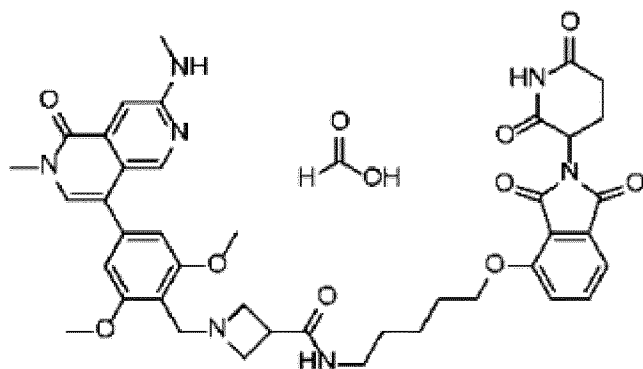


Соединение D6 муравьиная кислота

К смеси 5-((5-(4-((диметиламино)метил)-2,5-диметоксифенил)-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-2,7-нафтиридин-3-ил)амино)пентилметансульфоната (80,0 мг, 0,150 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (41,2 мг, 0,150 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (2,00 мл) добавляли K_2CO_3 (41,5 мг, 0,300 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 60°C. Полученную смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: SunFire C₁₈ OBD Prep

Колонка, 100Å, 5 мкм. 19 мм x 250 мм; Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/минута; Градиент: от 11% В до 26% В за 10 минут; 254 нм; Rt: 8,78 минут) с получением 4-((5-((5-(4-((диметиламино)метил)-2,5-диметоксифенил)-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-2,7-нафтиридин-3-ил)амино)пентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона; формиат (15,3 мг, 11,6%), в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=711,65, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,02 (с, 1H), 8,56 (шир. с, 0,6H, FA), 7,77 (дд, J=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=11,8, 7,8 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,09 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,22 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,28 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,93-2,82 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 2H), 2,65 (с, 6H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,73-1,64 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 2H).

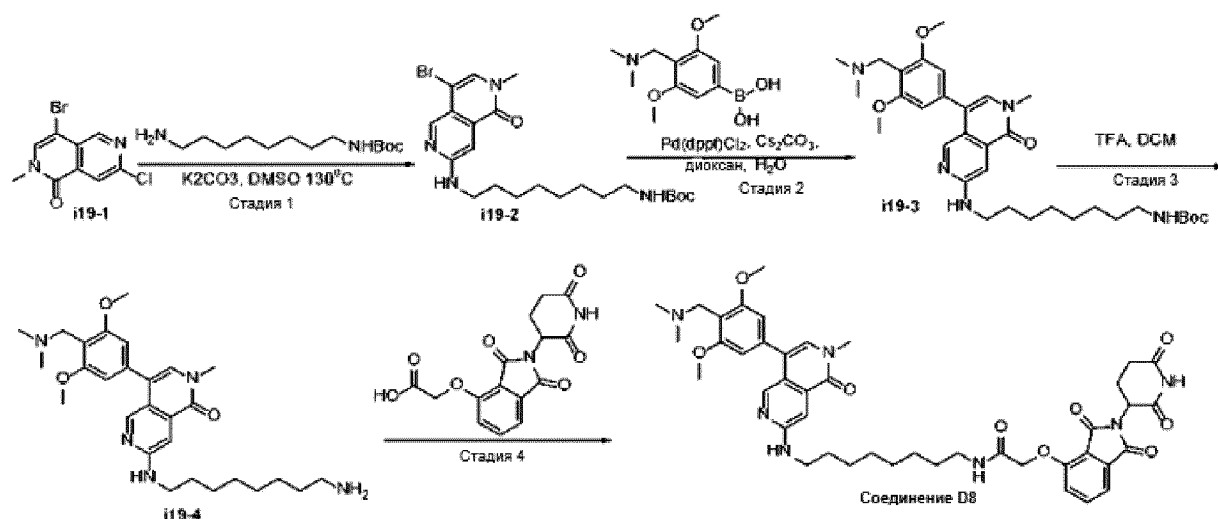
Пример 18 - Получение 1-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)-N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентил)азетидин-3-карбоксамида, муравьиная кислота (соединение D7, муравьиная кислота)



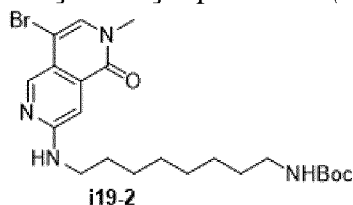
**Соединение D7
муравьиная кислота**

Соединение 7 получали способом, аналогичным Примеру 10 и Примеру 12. 1-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)-N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентил)азетидин-3-карбоксамид, муравьиная кислота (30 мг, 30,6%), получали в виде желтого твердого вещества, 1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,56 (шир. с, 0,7H, FA), 8,51 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,4, 7,4 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=7,9, 2,5 Гц, 2H), 7,23 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,81 (с, 2H), 5,10 (дд, J=12,4, 5,5 Гц, 1H), 4,30-4,21 (м, 3H), 4,02 (д, J=8,1 Гц, 3H), 3,92 (с, 6H), 3,64 (с, 3H), 3,47 (т, J=8,2 Гц, 1H), 3,29-3,13 (м, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,90-2,76 (м, 2H), 2,75-2,63 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 1H), 2,01-1,83 (м, 3H), 1,68-1,54 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 780,60.

Пример 19 - Получение N-[8-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]октил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамида (соединение D8)

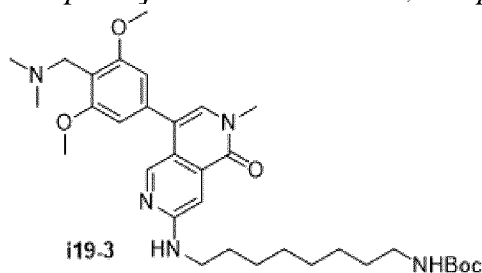


Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[8-[(8-бром-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]октил]карбамата (19-2)



К смеси 4-бром-7-хлор-2-метил-2,6-нафтиридин-1-она (100 мг, 0,366 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-(8-аминооктил)карбамата (268,1 мг, 1,097 ммоль, 3,00 экв.) в ДМСО (3,00 мл) добавляли K_2CO_3 (505,3 мг, 3,656 ммоль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивали при 130°C в течение 5 часов. Полученный раствор разбавляли EtOAc (80 мл). Полученную смесь промывали водой (3×50 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток наносили в колонку с силикагелем и этилацетатом/петролевым эфиром (1:1). Фракции, содержащие желаемое соединение, упаривали досуха, с получением трет-бутил-N-[8-[(8-бром-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]октил]карбамата (50 мг, 28,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=483$.

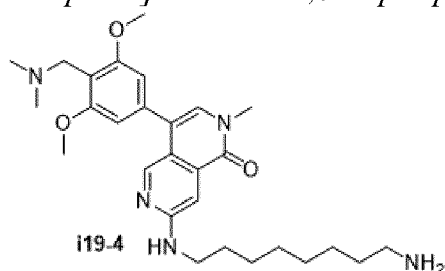
Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[8-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]октил]карбамата (19-3)



К раствору трет-бутил-N-[8-[(8-бром-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]октил]карбамата (50,0 мг, 0,104 ммоль, 1,00 экв.) и 4-[(диметиламино)метил]-

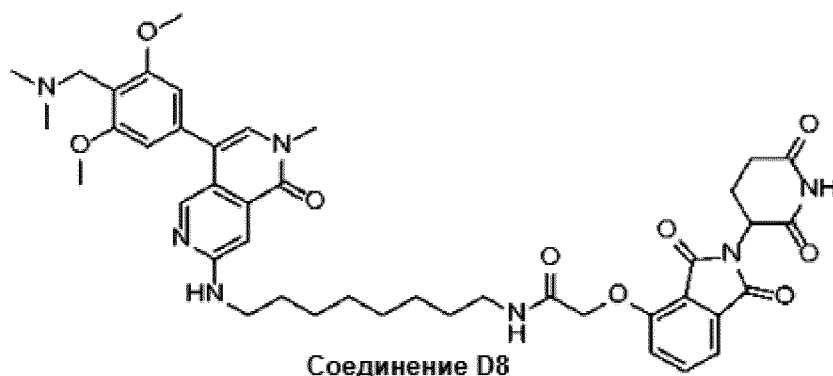
3,5-диметоксифенилбороновой кислоты (37,2 мг, 0,156 ммоль, 1,50 экв.) в H₂O (0,50 мл) и диоксан (1,50 мл) добавляли Cs₂CO₃ (67,7 мг, 0,208 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (7,60 мг, 0,010 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали при 90°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Полученный раствор разбавляли EtOAc (50 мл). Полученную смесь промывали водой (3×30 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток наносили в колонку с силикагелем и этилацетатом/петролевым эфиром (30:70). Фракции, содержащие желаемое соединение, упаривали досуха, с получением *трет*-бутил-N-[8-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]октил]карбамата (30 мг, 48,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=596.

Стадия 3: Получение 7-[(8-аминооктил)амино]-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-2,6-нафтиридин-1-она (i19-4).



К раствору *трет*-бутил-N-[8-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]октил]карбамата (30 мг, 0,050 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли ТФУ (2,00 мл), и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-[(8-аминооктил)амино]-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-2,6-нафтиридин-1-она (35 мг, неочищенный) в виде желтой жидкости, которую использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=496.

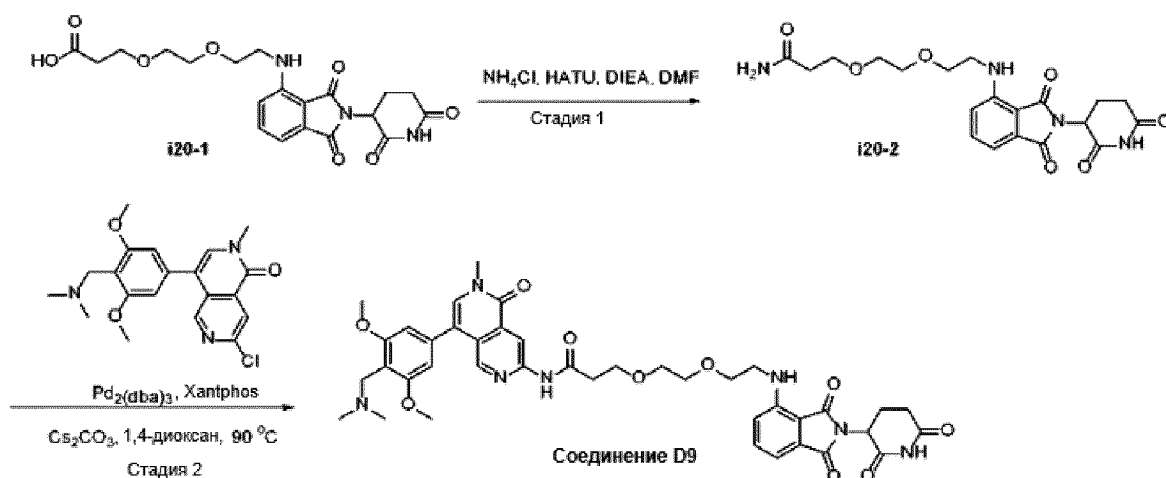
Стадия 4: Получение N-[8-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]октил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамида (соединение D8)



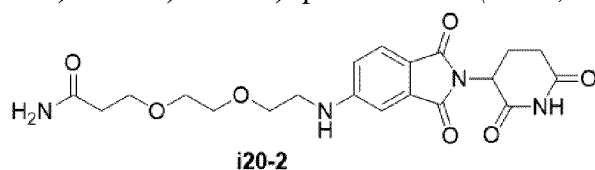
К раствору [[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-

ил]окси]уксусной кислоты (24,1 мг, 0,073 ммоль, 1,20 экв.) и НАТУ (46,0 мг, 0,121 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (2,00 мл) добавляли 7-[(8-аминооктил)амино]-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-2,6-нафтиридин-1-он (30,0 мг, 0,061 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (39,1 мг, 0,303 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (условия: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/минута; Градиент: 20% В до 55% В за 8 минут; 254 нм; Rt: 7,12 минут) с получением N-[8-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]октил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамида (12 мг, 24,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,41 (с, 1H), 7,80 (дд, J=8,4, 7,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,43 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,90 (с, 2H), 5,13 (дд, J=12,4, 5,4 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,98 (с, 6H), 3,63 (с, 3H), 3,40-3,35 (м, 2H), 3,30-3,21 (м, 2H), 2,92 (с, 6H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,80-2,65 (м, 2H), 2,21-2,09 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 4H), 1,51-1,34 (м, 8H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=810,60.

Пример 20 - Получение N-(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)-3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этокси)этокси]пропанамида (соединение D9)



Стадия 1: Получение 3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этокси)этокси)пропанамида (i20-2)



Использование процедуры, аналогичной описанной в примере 10, стадии 1, и замещение 5-([2-[2-(3,3-дигидроксиргорокси)этокси]этил]амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-

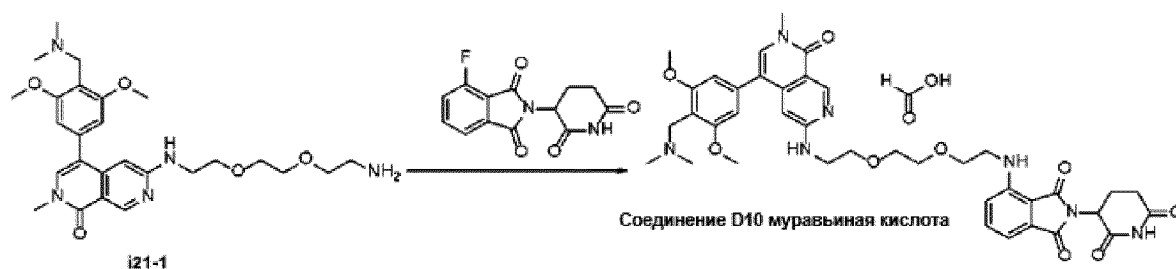
3-ил)изоиндол-1,3-дионом (150 мг, 0,344 ммоль, 1,00 экв.) и хлоридом аммония (24 мг, 0,448 ммоль, 1,30 экв.) дало 3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этокси)этокси)пропанамид (122 мг, 81,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=433$.

Стадия 2: Получение N-(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)-3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этокси)этокси]пропанамид (соединение D9)



К раствору 7-хлор-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-2,6-нафтиридин-1-она (50 мг, 0,129 ммоль, 1,00 экв.) и 3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этокси)этокси]пропанамид (55,8 мг, 0,129 ммоль, 1 экв.) в диоксане (4 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (11,8 мг, 0,013 ммоль, 0,10 экв.), карбонат цезия (84,0 мг, 0,258 ммоль, 2,0 экв.) и Xantphos (14,9 мг, 0,026 ммоль, 0,20 экв.), и полученный раствор перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали через небольшой слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия: SunFire C18 OBD Prep Колонка, 100Å, 5 мкм. 19 мм X 250 мм; Подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), Подвижная фаза В: ацетонитрил; Скорость потока: 25 мл/минута; Градиент: от 9 В до 22 В за 18 минут; 254 нм) с получением N-(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)-3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этокси)этокси]пропанамид (6 мг, 5,6%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,82 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 6,89 (с, 2H), 6,86-6,76 (м, 2H), 4,99 (дд, J=12,4, 5,4 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,01 (с, 6H), 3,92 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,82-3,72 (м, 6H), 3,64 (с, 3H), 3,39 (т, J=5,0 Гц, 2H), 2,93 (с, 6H), 2,88-2,61 (м, 5H), 2,29-2,18 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=784,50$.

Пример 21 - Получение 4-[[2-(2-[2-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]этокси)этокси)этил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диола, муравьиная кислота (соединение D10 муравьиная кислота)



Промежуточное соединение i-21-1 получали способом, аналогичным получению i19-4, в примере 19. К перемешиваемой смеси 6-([2-[2-(2-аминоэтокс)этокс]этил]амино)-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (100 мг, 0,200 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-диона (55,3 мг, 0,200 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (129,3 мг, 1,001 ммоль, 5,00 экв.). После перемешивания в течение ночи при 90 °С, смесь очищали препаративной ВЭЖХ (условия: Atlantis HPLC OBD Колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А, вода (0,1% муравьиная кислота) и В, ацетонитрил (от 12% до 21% В за 9 минут) с получением 4-[[2-(2-[2-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]этокс]этокс]этил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота (4 мг, 2,5%). ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 9,03 (с, 1H), 8,57 (шир. с, 0,83H, муравьиная кислота), 7,51 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,00 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,83 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 4,96-4,90 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,96 (с, 6H), 3,71-3,63 (м, 8H), 3,56 (с, 3H), 3,53-3,48 (м, 2H), 3,42 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,85 (с, 6H), 2,78-2,57 (м, 3H), 2,00 (д, J=9,2 Гц, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 756,45.

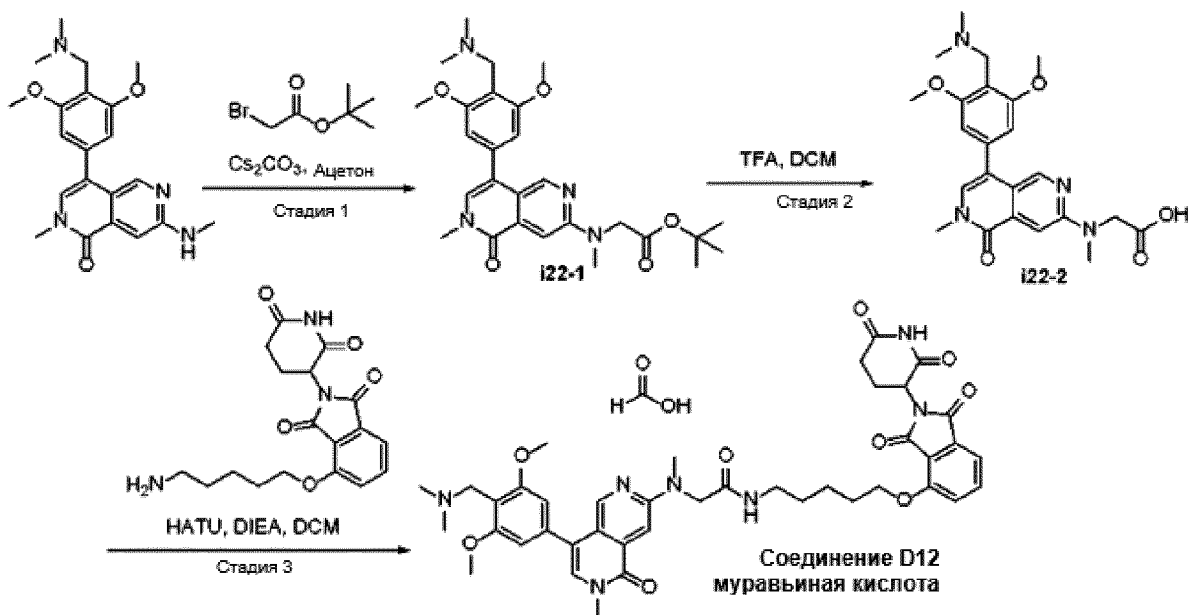
Пример 22 - Получение N-(5-(4-((диметиламино)метил)-3,5-диметоксифенил)-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-2,7-нафтиридин-3-ил)-3-(2-(2-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокс)этокс)пропанамида, муравьиная кислота (соединение D11, муравьиная кислота)



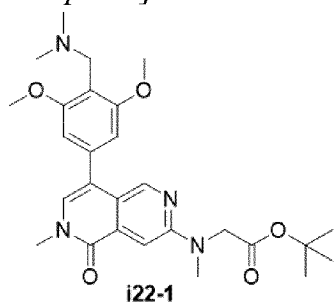
Соединение D11 получали способом, аналогичным Примеру 20. N-(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)-3-[2-(2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино)этокс]этокс)пропанамида, муравьиная кислота (8,1 мг, 6,62%) получали в виде желтого твердого вещества, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 9,10 (с, 1H), 8,57 (шир.

с, 1H, FA), 8,45 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,34 (дд, J=8,6, 7,1 Гц, 1H), 6,90-6,75 (м, 4H), 4,86-4,82 (м, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,02 (с, 6H), 3,94-3,84 (м, 2H), 3,77-3,71 (м, 6H), 3,65 (с, 3H), 3,36 (с, 1H), 2,85 (с, 6H), 2,75-2,66 (м, 3H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,47-2,31 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=784,4.

Пример 23 - Получение 2-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]-N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентил)ацетамида, муравьиная кислота (соединение D12, муравьиная кислота)



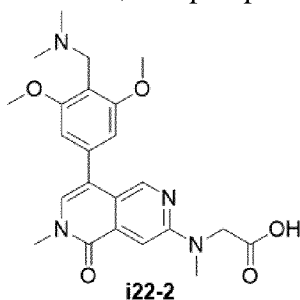
Стадия 1: Получение трет-бутил-2-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]ацетата (i22-1)



К перемешиваемому раствору 4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-7-(метиламино)-2,6-нафтиридин-1-он (514 мг, 1,344 ммоль, 1,00 экв.) и *трет-бутил*-2-бромацетата (393,2 мг, 2,016 ммоль, 1,50 экв.) в ацетоне порциями добавляли карбонат цезия (875,8 мг, 2,688 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, и фильтр-прессную лепешку промывали дихлорметаном (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к образованию *трет-бутил*-2-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]ацетата (600 мг, 89,9%) в виде светло-желтого

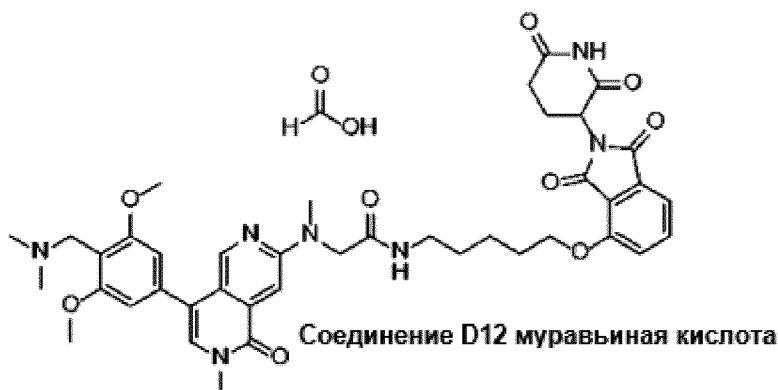
твёрдого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+=497,2$

Стадия 2: Получение [(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]уксусной кислоты (i22-2)



К перемешиваемому раствору *трет-бутил*-2-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]ацетата (600 мг, 1,208 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (условия: MeCN/вода 30%) с получением [(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]уксусной кислоты (450 мг, 84,6%) в виде светло-желтого твёрдого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=441$.

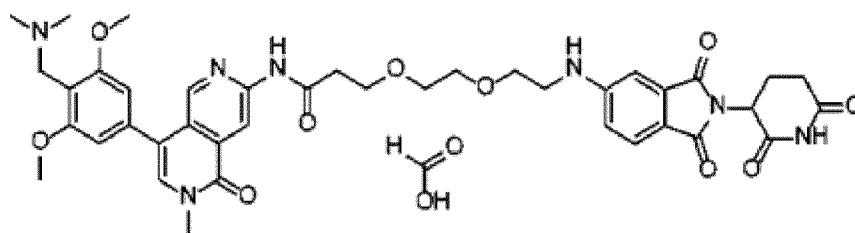
Стадия 3: Получение 2-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]-N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентил)ацетамида, муравьиная кислота (соединение D12 муравьиная кислота)



Использование процедуры, аналогичной описанной в примере 11, и замещение [(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]уксусной кислотой (100 мг, 0,227 ммоль, 1,00 экв.) и 4-[(5-аминопентил)окси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дионом (122,4 мг, 0,341 ммоль, 1,50 экв.) дало 2-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]-N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентил)ацетамида, муравьиная кислота (80 мг, 42,6%) в виде

желтого твердого вещества, ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,56 (с, 1H), 8,51 (шир. с, 0,8H, муравьиная кислота), 7,78 (дд, $J=8,6$, 7,2 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 5,10 (дд, $J=12,4$, 5,4 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,27 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,94 (с, 6H), 3,66 (с, 3H), 3,40-3,36 (м, 2H), 3,28 (с, 6H), 2,98 (с, 3H), 2,90-2,67 (м, 3H), 2,19-2,08 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,74-1,61 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=782,50$.

Пример 24 - Получение N-(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)-3-[2-(2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино)этокси]этокси]пропанамида, муравьиная кислота (соединение D13, муравьиная кислота)



Соединение D13 муравьиная кислота

Соединение D13 получали способом, аналогичным Примеру 20. Получали N-(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)-3-[2-(2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино)этокси]этокси]пропанамида, муравьиная кислота (7 мг, 6,9%). ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,86 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,70 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,56 (шир. с, 0,9H, FA), 7,40 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,82 (с, 2H), 6,63 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,54 (дд, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 5,05-4,97 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,98 (с, 6H), 3,93 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,75-3,70 (м, 6H), 3,58 (с, 3H), 3,18 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,85 (с, 6H), 2,79-2,57 (м, 5H), 2,08-1,97 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=784,55$.

Пример 25 - Получение N-(5-(4-((диметиламино)метил)-3,5-диметоксифенил)-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-2,7-нафтиридин-3-ил)-3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этокси)этокси)пропанамида, муравьиная кислота (соединение D14, муравьиная кислота)

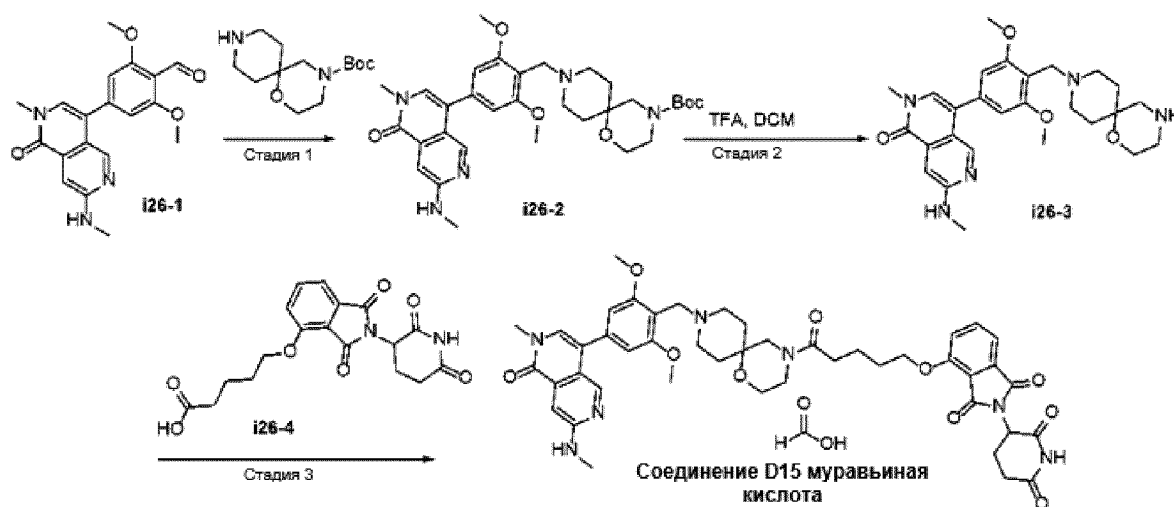


Соединение D14 муравьиная кислота

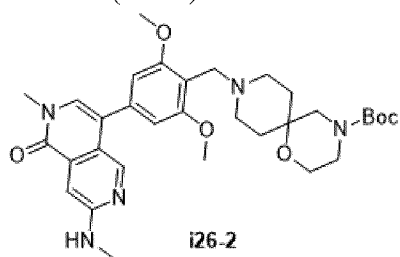
Соединение D13 получали способом, аналогичным Примеру 20. N-(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)-3-[2-

(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этокси)этокси]пропанамид, муравьиная кислота (6 мг, 6,62%), получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 9,19 (с, 1H), 8,55 (шир. с, 1,8H, FA), 8,51 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (с, 2H), 6,67 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,05-4,98 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,00 (с, 6H), 3,87 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,72-3,63 (м, 6H), 3,59 (с, 3H), 3,13 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,90 (с, 6H), 2,83-2,60 (м, 5H), 2,11-2,00 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=784,5.

Пример 26 - Получение 4-([5-[9-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]-5-оксопентил]окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D15, муравьиная кислота)



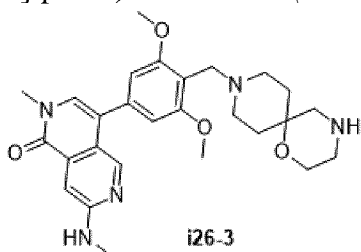
Стадия 1: Получение трет-бутил-9-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилата (i26-2)



К раствору 2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]бенальдегида (100 мг, 0,283 ммоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилата (87,1 мг, 0,340 ммоль, 1,20 экв.) в MeOH (2,00 мл) добавляли NaBH₃CN (35,6 мг, 0,566 ммоль, 2,00 экв.), и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали. Остаток нанесли на силикагелевую колонку с ДХМ/MeOH (20:1). Это приводило к образованию *трет*-бутил-9-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-

ил]фенил]метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилата (110 мг, 65,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=594$.

Стадия 2: Получение 4-(3,5-диметокси-4-[1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил]фенил)-2-метил-7-(метиламино)-2,6-нафтиридин-1-она (i26-3).



К раствору трет-бутил-9-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-карбоксилата (100,0 мг, 0,168 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли ТФУ (2,00 мл), и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4-(3,5-диметокси-4-[1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил]фенил)-2-метил-7-(метиламино)-2,6-нафтиридин-1-она (90 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=494$.

Стадия 3: Получение 4-([5-[9-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]-5-оксопентил]окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D15, муравьиная кислота)



К раствору 5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентановой кислоты (15,2 мг, 0,041 ммоль, 1,00 экв.) и НАТУ (30,8 мг, 0,081 ммоль, 2,00 экв.), в растворителе ДМФА (2,00 мл) добавляли 4-(3,5-диметокси-4-[1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-илметил]фенил)-2-метил-7-(метиламино)-2,6-нафтиридин-1-он (20,0 мг, 0,041 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (15,7 мг, 0,122 ммоль, 3,00 экв.), и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (условия: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/минут; Градиент: от 20% В до 55% В за 8 минут; 254 нм; Rt:

7,12 минут) с получением 4-([5-[9-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]-5-оксопентил]окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота (20 мг, 52,8%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,56 (шир. с, 0,5H, FA), 8,51 (с, 1H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,24 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,83 (д, J=9,2 Гц, 2H), 5,12 (дд, J=12,2, 5,3 Гц, 1H), 4,33-4,22 (м, 3H), 3,93 (д, J=8,5 Гц, 7H), 3,83-3,69 (м, 3H), 3,67-3,60 (м, 5H), 3,51 (с, 2H), 3,22-3,10 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,92-2,63 (м, 5H), 2,18-1,86 (м, 8H), 1,83-1,69 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=850,60.

Пример 27 - Получение 4-(4-(9-(2,6-диметокси-4-(2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-4-ил)бензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)-4-оксобоутокс)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D16, муравьиная кислота)



Соединение D16 получали способом, аналогичным Примеру 26. 4-[4-[9-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]-4-оксобоутокс)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион (16 мг, 20,0%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,57 (шир. с, 0,6H, FA), 8,54 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,80 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 2H), 7,25 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=10,9 Гц, 2H), 5,13 (дд, J=12,5, 5,5 Гц, 1H), 4,31 (т, J=5,7 Гц, 2H), 4,26-4,16 (м, 2H), 3,92 (д, J=12,1 Гц, 6H), 3,75-3,69 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,60-3,48 (м, 3H), 3,24-3,02 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,81-2,65 (м, 5H), 2,24-2,12 (м, 3H), 2,10-1,84 (м, 3H), 1,79-1,65 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=836,45.

Пример 28 - Получение 4-(4-(4-(2,6-диметокси-4-(2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-4-оксобоутокс)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D17, муравьиная кислота)



Соединение D17 получали способом, аналогичным Примеру 26. 4-[4-[4-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)пиперазин-1-ил]-4-оксобутокс]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион муравьиная кислота (11,0 мг, 12,8%) получали в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,14 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,56 (шир. с, 0,9H, FA), 7,87-7,77 (м, 1H), 7,55 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,98 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,86 (с, 2H), 5,09 (дд, $J=12,7, 5,4$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 4,27 (дд, $J=13,9, 7,8$ Гц, 4H), 4,07 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,90 (с, 6H), 3,58-3,48 (м, 4H), 3,47-3,38 (м, 3H), 3,26-2,98 (м, 3H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,87-2,83 (м, 3H), 2,65-2,55 (м, 3H), 2,09-1,95 (м, 3H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=766,50$.

Пример 29 - Получение 4-(4-(9-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)-1-окса-4,9-диазаспиرو[5.5]ундекан-4-ил)-4-оксобутокс)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D18, муравьиная кислота)



Соединение D18 получали способом, аналогичным Примеру 26. 4-[4-[9-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-4-ил]-4-оксобутокс]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион, муравьиная кислота (12,7 мг) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=850,55$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,15 (с, 1H), 8,47 (шир. с, 1,2H, FA), 7,80 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=9,9$ Гц, 3H), 6,89 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,49 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,13 (дд, $J=12,6, 5,5$ Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,95 (д,

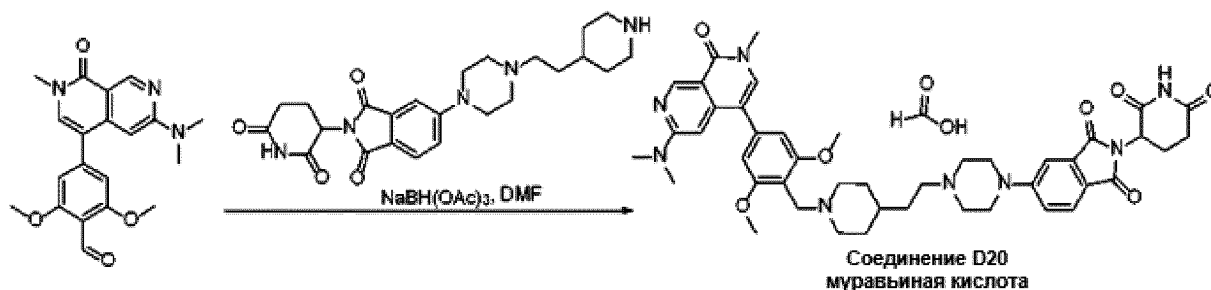
$J=12,5$ Гц, 6H), 3,80-3,65 (м, 4H), 3,60 (д, $J=3,1$ Гц, 3H), 3,57-3,48 (м, 2H), 3,34 (с, 4H), 3,13 (с, 6H), 2,85-2,59 (м, 5H), 2,24-2,04 (м, 6H), 1,84-1,74 (м, 1H).

Пример 30 - Получение 5-((5-(9-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)-5-оксопентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D19, муравьиная кислота)



Соединение D19 получали способом, аналогичным Примеру 26. 5-([5-[9-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]-5-оксопентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион, муравьиная кислота (8,1 мг, 11,1%), получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=864,55$, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,14 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,56 (шир. с, 0,5H, FA), 7,80 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=4,2, 2,2$ Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 1H), 6,85 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,15-5,06 (м, 1H), 4,31-4,11 (м, 4H), 3,94 (д, $J=4,9$ Гц, 6H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,64-3,56 (м, 5H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,25-3,00 (м, 10H), 2,94-2,82 (м, 1H), 2,81-2,66 (м, 2H), 2,62-2,45 (м, 2H), 2,18-1,99 (м, 3H), 1,96-1,71 (м, 6H).

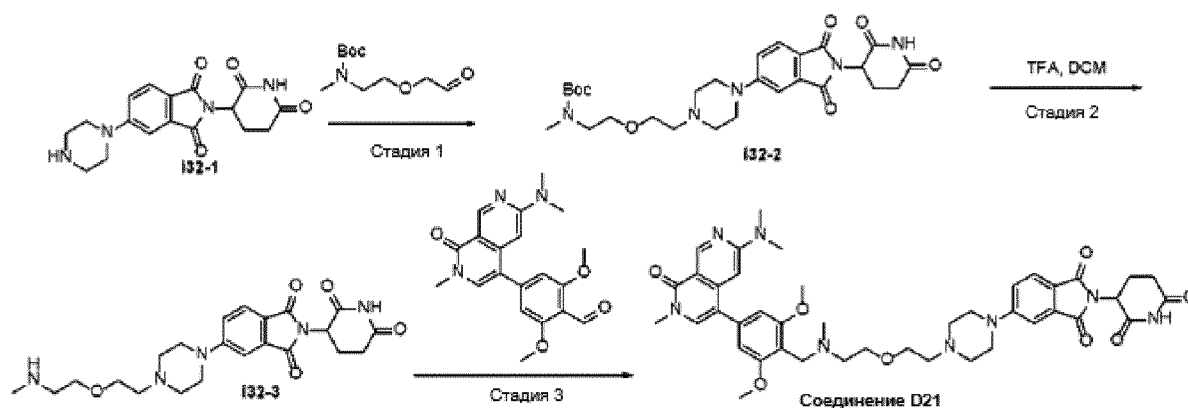
Пример 31 - Получение 5-(4-(2-(1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D20, муравьиная кислота)



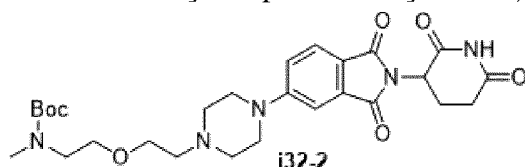
К смеси 4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (30,0 мг, 0,082 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,00 мл) добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[2-(пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил]изоиндол-1,3-

дион (37,0 мг, 0,082 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, и добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (34,6 мг, 0,163 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Без какой-либо дополнительной обработки смесь очищали препаративной ВЭЖХ (условия: Phenomenex Gemini C6-Phenyl, 21,2*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/минута; Градиент: от 11% В до 17% В за 17 минут; 254 нм; R_T : 14,2 минут) с получением 5-(4-(2-(1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона; формиата (9,0 мг, 13,8%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,09 (с, 1H), 9,45 (шир. с, 0,6H, соль FA), 9,05 (с, 1H), 8,14 (с, 0,7H, FA), 7,75 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 6,52 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,09 (дд, $J=12,7, 5,4$ Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,91 (с, 7H), 3,50 (с, 4H), 3,47-3,37 (м, 4H), 3,20-3,05 (м, 9H), 3,04-2,86 (м, 4H), 2,74-2,54 (м, 3H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,97-1,75 (м, 3H), 1,70-1,48 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=805,55$.

Пример 32 - Получение 5-[4-(2-[2-[(4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)(метил)амино]этокси]этил)пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (соединение D21)



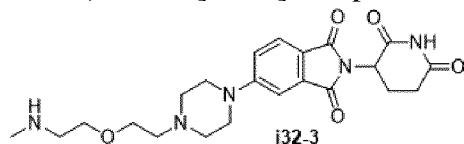
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-(2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси)этил]-N-метилкарбамата (i32-2)



К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона (50,00 мг, 0,146 ммоль, 1,00 экв.) и *трет-бутил-N*-метил-N-[2-(2-оксоэтокси)этил]карбамата (47,60 мг, 0,219 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (2,00 мл) добавляли NaBH_3CN (18,36 мг, 0,292 ммоль, 2,00 экв.), и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с помощью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1). Это приводило к образованию

трет-бутил-N-[2-(2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси)этил]-*N*-метилкарбамата (45 мг, 56,68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=544,50$.

Стадия 2: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-[2-[2-(метиламино)этокси]этил]пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона (i32-3)



Раствор *трет-бутил-N*-[2-(2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси)этил]-*N*-метилкарбамата (45,00 мг, 0,083 ммоль, 1,00 экв.) в ТФУ (1,00 мл) и CH_2Cl_2 (1,00 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали, и неочищенный материал использовали непосредственно без дополнительной очистки. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-[2-[2-(метиламино)этокси]этил]пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-дион получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=444,50$.

Стадия 3: Получение 5-[4-(2-[2-[(4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)(метил)амино]этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (соединение D21)



К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-[2-[2-(метиламино)этокси]этил]пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона (50,00 мг, 0,113 ммоль, 1,00 экв.) и 4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (49,70 мг, 0,135 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (2,00 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (14,17 мг, 0,225 ммоль, 2,00 экв.), и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (условия: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/минута; Градиент: от 20% В до 55% В за 8 минут; 254 нм; R_T : 7,12 минут). Это приводило к образованию 5-[4-(2-[2-[(4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)(метил)амино]этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (10 мг, 18,60%) в виде желтого твердого вещества, 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,07 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,14 (шир. с, 0,2H, FA), 7,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,32 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H),

6,85 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 5,07 (дд, $J=12,9$, 5,4 Гц, 1H), 4,39-4,01 (м, 2H), 3,88 (с, 7H), 3,76 (с, 3H), 3,62 (т, $J=5,7$ Гц, 3H), 3,48 (с, 5H), 3,37-3,26 (м, 4H), 3,06 (с, 6H), 2,94-2,84 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 8H), 2,07-1,98 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=795,45$.

Пример 33 - Получение 5-[10-(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)-4,7-диокса-1,10-диазаундекан-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D22, муравьиная кислота)



Соединение D22 получали способом, аналогичным Примеру 21. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,06 (с, 1H), 8,55 (шир. с, 1,7H, FA), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,89 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,83 (с, 2H), 6,74 (дд, $J=8,4$, 2,2 Гц, 1H), 6,51 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 5,03 (дд, $J=12,7$, 5,5 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,95 (с, 6H), 3,72-3,62 (м, 8H), 3,58-3,52 (м, 5H), 3,29 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,13 (с, 9H), 2,95-2,81 (м, 1H), 2,79-2,61 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=770,45$.

Пример 34 - Получение 5-([5-[9-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]-5-оксопентил]окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D23, муравьиная кислота)



Соединение D22 получали способом, аналогичным Примеру 26. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,58 (шир. с, 1,1H, муравьиная кислота), 8,51 (с, 1H), 7,80 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,24 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 5,10 (дт, $J=11,0$, 5,5 Гц, 1H), 4,22 (т, $J=6,2$ Гц, 3H), 4,10 (с, 1H), 3,93 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,75-3,70 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,63-3,49 (м, 4H), 3,22-3,03 (м,

4H), 2,97 (с, 3H), 2,90-2,71 (м, 3H), 2,52 (дт, J=30,3, 7,1 Гц, 2H), 2,18-2,08 (м, 1H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,96-1,69 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=850,45.

Пример 35 - Получение 4-[[2-(2-[2-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]этокс]этокс)этил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (соединение D24)



Соединение D24 получали способом, аналогичным Примеру 21. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 1H), 7,23 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,97 (дд, J=18,7, 7,8 Гц, 2H), 6,83 (с, 2H), 5,02-4,96 (м, 1H), 4,28-4,11 (м, 2H), 3,96 (с, 6H), 3,80-3,75 (м, 4H), 3,74-3,70 (м, 4H), 3,61 (с, 3H), 3,55 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,47 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,81-2,63 (м, 9H), 2,12-2,04 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 756,33.

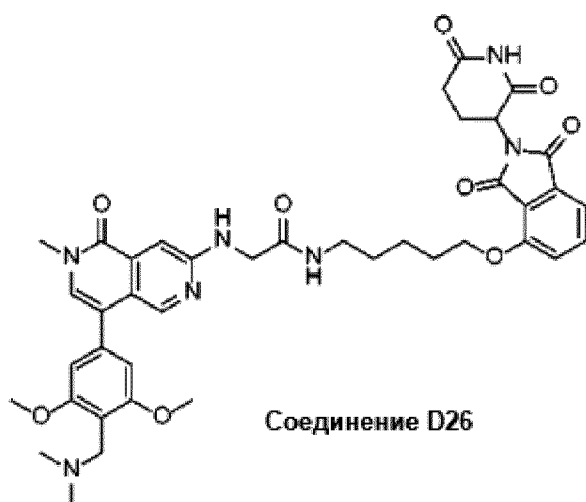
Пример 36 - Получение 4-((5-((8-(4-((диметиламино)метил)-2,5-диметоксифенил)-6-метил-5-оксо-5,6-дигидро-2,6-нафтиридин-3-ил)амино)пентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение D25)



Соединение D25 получали способом, аналогичным Примеру 17, ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,94 (с, 1H), 7,76 (дд, J=8,6, 7,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,11 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,28 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,46 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,94 (с, 6H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,80-2,76 (м, 1H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 1H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,87-1,72 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=711,85.

Пример 37 - Получение 2-[(8-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-6-метил-5-оксо-2,6-нафтиридин-3-ил)амино]-N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-

диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентил)ацетамида (соединение D26)



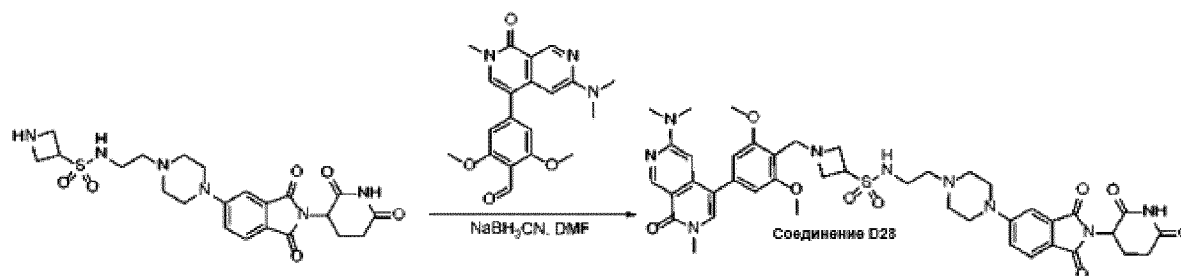
Соединение D26 получали способом, аналогичным Пример 22. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,53 (шир. с, 1,3H, FA), 8,50 (с, 1H), 7,78 (дд, J=8,6, 7,2 Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,88 (с, 2H), 5,10 (дд, J=12,3, 5,4 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,27 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,94 (с, 6H), 3,65 (с, 3H), 3,27 (с, 6H), 2,95-2,64 (м, 4H), 2,19-2,07 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,79-1,58 (м, 5H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 768,40.

Пример 38 - Получение 4-((5-(9-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)-1-окса-4,9-дiazаспиرو[5.5]ундекан-4-ил)-5-оксопентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диола, муравьиной кислоты (соединение D27, муравьиная кислота)



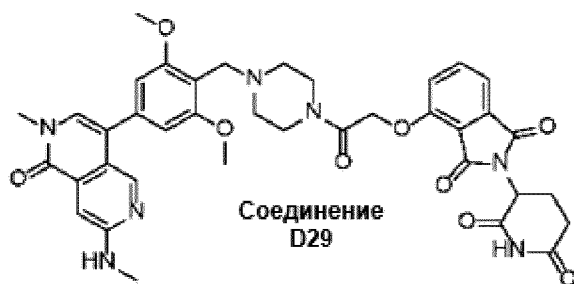
Соединение D27 получали способом, аналогичным Примеру 23. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 9,15 (с, 1H), 8,55 (шир. с, 1,0H, муравьиная кислота), 7,79 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 3H), 6,87 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,1, 5,4 Гц, 1H), 4,36-4,23 (м, 4H), 3,95 (д, J=6,4 Гц, 6H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,66-3,60 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 3,30-3,16 (м, 4H), 3,12 (с, 6H), 2,91-2,59 (м, 5H), 2,20-2,03 (м, 3H), 2,00-1,76 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=864,40.

Пример 39 - Получение 1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметокси фенил]метил)-N-(2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)азетидин-3-сульфонамида

(соединение D28)

Раствор N-(2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)азетидин-3-сульфонамида (60,00 мг, 0,119 ммоль, 1,00 экв.) и 4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (52,43 мг, 0,143 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (1,50 мл) перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем NaBH_3CN (14,95 мг, 0,238 ммоль, 2,00 экв.) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (условия: Колонка, Phenomenex Gemini C6-Phenyl, 21,2*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% FA) и ACN (5% фазы В до 23% за 20 минут); Детектор, УФ). Это приводило к образованию 1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)-N-(2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)азетидин-3-сульфонамида (13,4 мг, 13,16%) в виде зеленого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,08 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,26 (с, 0,3H, FA), 7,66 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,33 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,07 (дд, $J=12,9, 5,4$ Гц, 1H), 4,01 (к, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,62 (с, 2H), 3,49-3,45 (м, 5H), 3,44-3,39 (м, 7H), 3,06 (с, 8H), 2,94-2,82 (м, 1H), 2,59 (д, $J=16,8$ Гц, 3H), 2,55 (с, 2H), 2,42 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,07-1,97 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=856,34$.

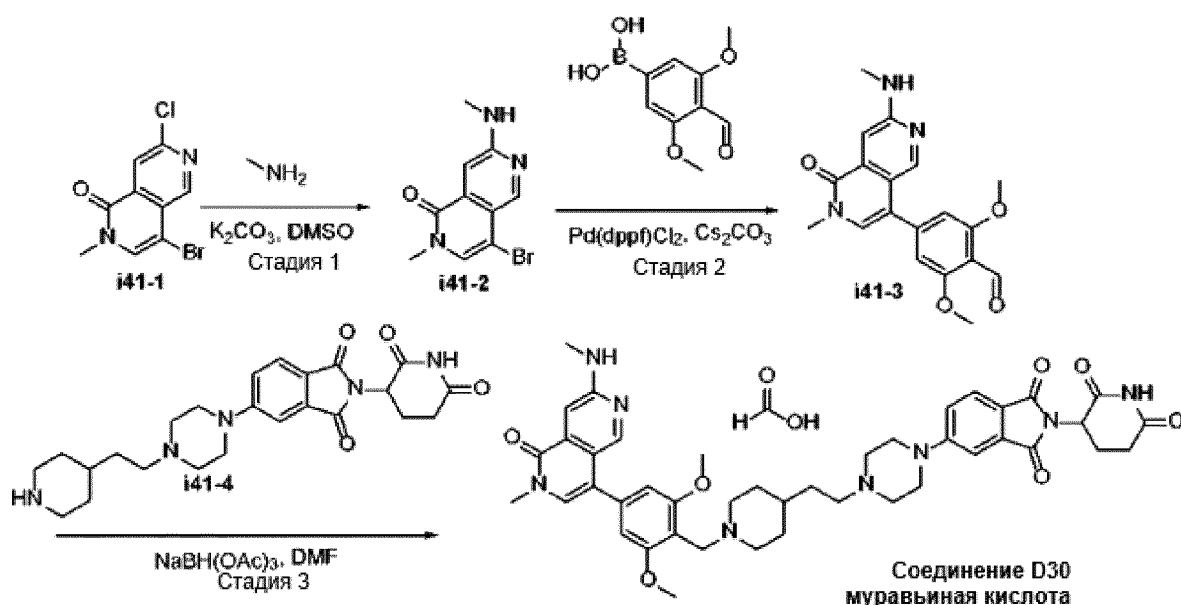
Пример 40 - Получение 4-[2-[4-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (соединение D29)



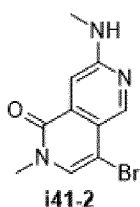
Соединение D27 получали способом, аналогичным Примеру 23. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,55 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,5, 7,3$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,40

(д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,81 (с, 2H), 5,16-5,07 (м, 3H), 4,06 (с, 2H), 3,91 (с, 6H), 3,83-3,69 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,00-2,85 (м, 7H), 2,83-2,68 (м, 3H), 2,21-2,07 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=738,45$.

Пример 41 - Получение 5-(4-[2-[1-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)пиперидин-4-ил]этил]пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D30, муравьиная кислота)

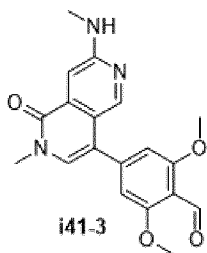


Стадия 1: Получение 4-бром-2-метил-7-(метиламино)-2,6-нафтиридин-1-она (i41-2)



К перемешиваемому раствору 4-бром-7-хлор-2-метил-2,6-нафтиридин-1-она (200,00 мг, 0,731 ммоль, 1,00 экв.) и метанамина гидрохлорид (493,73 мг, 7,312 ммоль, 10,00 экв.) в ДМСО (15,00 мл) добавляли K_2CO_3 (2021,21 мг, 14,625 ммоль, 20,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при $130^\circ C$ в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (4×15 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (15 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-2-метил-7-(метиламино)-2,6-нафтиридин-1-она (100 мг, 51,01%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: Получение 2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]бензальдегида (i85-3)



К перемешиваемому раствору 4-бром-2-метил-7-(метиламино)-2,6-нафтиридин-1-она (100,00 мг, 0,373 ммоль, 1,00 экв.) и 4-формил-3,5-диметоксифенилбороновой кислоты (93,99 мг, 0,448 ммоль, 1,20 экв.) в 1,4-диоксане/H₂O(4:1) (5,00 мл) добавляли карбонат цезия (243,80 мг, 0,746 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (27,29 мг, 0,037 ммоль, 0,10 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часа при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали ДХМ:МеОН (от 40:1 до 10:1) с получением 2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]бензальдегида (30 мг, 22,76%) в виде желтого твердого вещества.

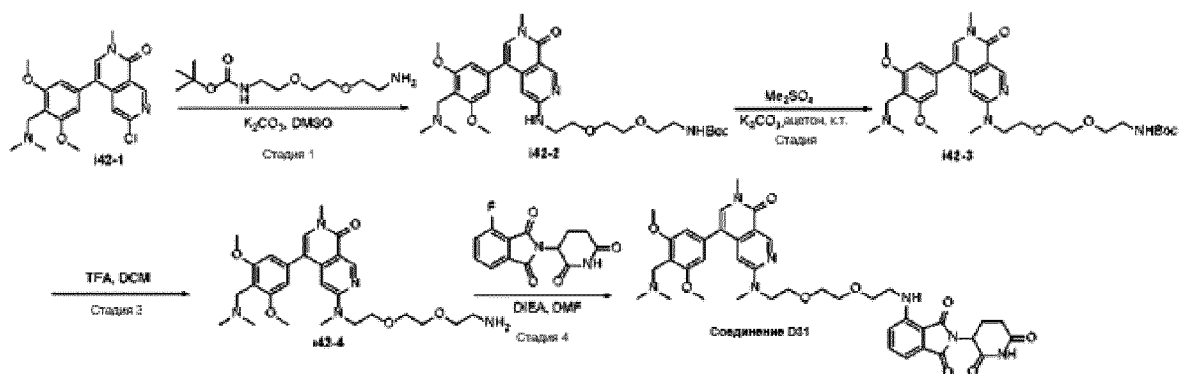
Стадия 3: Получение 5-(4-[2-[1-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)пиперидин-4-ил]этил]пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота (соединение D30, муравьиная кислота)



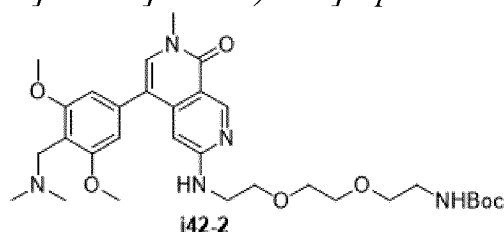
Раствор 2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил]бензальдегида (25,00 мг, 0,071 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[2-(пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (32,09 мг, 0,071 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при 20°C в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли NaBH(OAc)₃ (29,99 мг, 0,141 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа при 20 °С. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (условия: SunFire C18 OBD Prep Колонка, 100Å, 5 мкм. 19 мм X 250 мм; Подвижная фаза А: вода (0,05% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/минута; Градиент: от 9 В до 16 В за 13 минут; 254 нм; R_T: 11,47 минут) с получением 5-(4-[2-[1-([2,6-диметокси-4-[2-метил-7-(метиламино)-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил] фенил]метил)пиперидин-4-ил]этил]пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (11,7 мг, 20,91%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,08 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,15 (с, 0,9H, FA),

7,68 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,93 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 5,07 (дд, $J=12,8, 5,4$ Гц, 1H), 3,85 (с, 9H), 3,53 (с, 4H), 3,44-3,42 (м, 5H), 3,12-3,08 (м, 2H), 2,91-2,87 (м, 1H), 2,85 (д, $J=4,9$ Гц, 3H), 2,64-2,53 (м, 3H), 2,37-2,32 (м, 3H), 2,04-1,99 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,47-1,37 (м, 3H), 1,32-1,23 (м, 3H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=791,50$.

Пример 42 - Получение 4-[10-(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)-4,7-диокса-1,10-диазаундекан-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (соединение D31)

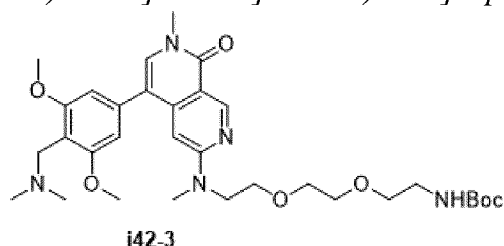


Стадия 1: получение трет-бутил-N-[2-(2-[2-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]этокс]этокс)этил]карбамата (i42-2)



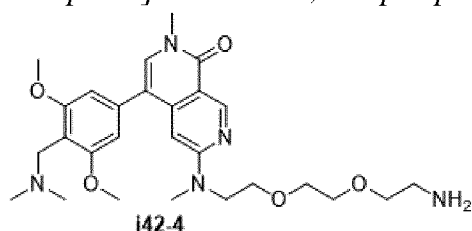
К перемешиваемому раствору 6-хлор-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (335,0 мг, 0,864 ммоль, 1,00 экв.) и *трет-бутил-N*-[2-[2-(2-аминоэтокс)этокс]этил]карбамата (643,4 мг, 2,591 ммоль, 3,00 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляли K_2CO_3 (238,7 мг, 1,727 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 130 градусов С. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, и фильтр-прессную лепешку промывали CH_2Cl_2 (2×3 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (условия: колонка, силикагель С18; Подвижная фаза А: вода/0,05% ТФУ, Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 50 мл/мин; Градиент: от 0% В до 40% В за 15 мин; детектор, 254 нм) с получением *трет-бутил-N*-[2-(2-[2-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]этокс]этокс)этил]карбамата (380 мг, 73,36%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ 600$.

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-(2-[2-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]этокси]этокси)этил]карбамата (i42-3)



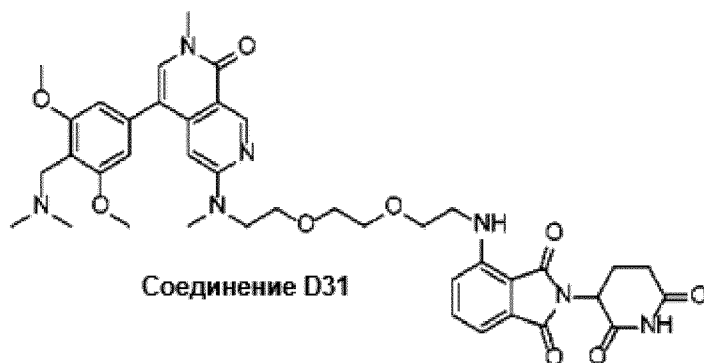
К перемешиваемому раствору/смеси *трет-бутил-N-[2-(2-[2-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)амино]этокси]этокси)этил]карбамата* (190,0 мг, 0,317 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (87,6 мг, 0,634 ммоль, 2 экв.) в ацетоне (3 мл) добавляли диметилсульфат (44,0 мг, 0,348 ммоль, 1,10 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 /изопропанолом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×10 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет-бутил-N-[2-(2-[2-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]этокси]этокси)этил]карбамата* (95,00 мг, 48,86%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 614.

Стадия 3: Получение 3,3,3-трифторпропановой кислоты; 6-([2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил](метил)амино)-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (i42-4)



К перемешиваемому раствору *трет-бутил-N-[2-(2-[2-[(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)(метил)амино]этокси]этокси)этил]карбамата* (75,00 мг, 0,122 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (3 мл) по каплям добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 3,3,3-трифторпропановой кислоты; 6-([2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил](метил)амино)-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (103 мг, неочищенный) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 514.

Стадия 4: Получение 4-[10-(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)-4,7-диокса-1,10-диазаундекан-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (соединение D31)



К перемешиваемому раствору 6-([2-[2-(2-аминоэтокс)этокс]этил](метил)амино)-4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (68,00 мг, 0,132 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-дион (34,6 мг, 0,125 ммоль, 0,95 экв.) и DIEA (85,6 мг, 0,662 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 градусов С. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (условия: Xselect CSH F-Phenyl OBD Колонка 19*150 мм 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1%FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 9 В до 19 В за 12 мин; 254 нм; R_t : 12,63 минут) с получением 4-[10-(5-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)-4,7-диокса-1,10-диазаундекан-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (3,2 мг, 3,14%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,96 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 6,99 (дд, $J=15,8, 7,7$ Гц, 2H), 6,84 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,97 (с, 6H), 3,77-3,69 (м, 8H), 3,59-3,53 (м, 5H), 3,41 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,17-3,11 (м, 9H), 2,83-2,53 (м, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 770,50.

Пример 43 - Получение соединений D32-D184

По аналогии с процедурами, описанными в примерах выше, соединения D32-D184 получали с использованием соответствующих исходных материалов.

Соединение №	ЖХ-МС	¹ Н ЯМР
D32	856,34	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,26 (с, 0,3H, FA), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (т, J=5,9 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,07 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,01 (к, J=7,2 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,62 (с, 2H), 3,49-3,45 (м, 5H), 3,44-3,39 (м, 7H), 3,06 (с, 8H), 2,94-2,82 (м, 1H), 2,59 (д, J=16,8 Гц, 3H), 2,55 (с, 2H), 2,42 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,07-1,97 (м, 1H).
D33	836,6	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 0,8H, FA), 7,82 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,43 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,38-4,17 (м, 3H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,79 (с, 6H), 3,77-3,65 (м, 6H), 3,65-3,60 (м, 3H), 3,26 (с, 2H), 3,05 (с, 6H), 2,99-2,79 (м, 4H), 2,63-2,52 (м, 4H), 2,29-2,12 (м, 1H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,54-1,29 (м, 2H).
D34	834,37	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,82 (дд, J=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,59-7,50 (м, 2H), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 5,08 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,21 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,80 (с, 6H), 3,48 (с, 5H), 3,07 (с, 9H), 2,94-2,81 (м, 1H), 2,62-2,54 (м, 2H), 2,04 (с, 4H), 1,91 (с, 5H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,53-1,39 (м, 4H).
D35	847,35	¹ Н- ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,17 (с, 1H, FA), 7,64 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,52 (т, J=5,9 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,05 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,82 (с, 6H), 3,60 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,31-3,25 (м, 2H), 3,06 (с, 6H), 3,05-3,00 (м, 2H), 2,93-2,85 (м, 1H), 2,62-2,52 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,85 (с, 6H), 1,63-1,54 (м, 2H), 1,49-1,40 (м, 2H), 1,36-1,26 (м, 2H).

D36	848,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,13 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,17 (с, 1H, FA), 7,81 (дд, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,66 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,08 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,20 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,82 (с, 6H), 3,63 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,09-3,01 (м, 8H), 2,94-2,83 (м, 1H), 2,63-2,52 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,86 (с, 6H), 1,77 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,53-1,38 (м, 4H).
D37	875,7	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,30 (с, 1H, FA), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,19-7,09 (м, 2H), 7,03 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,60 (т, J=5,8 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,05 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 3,97 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,80 (с, 6H), 3,63-3,55 (м, 6H), 3,54-3,51 (м, 2H), 3,48-3,45 (м, 6H), 3,44-3,42 (м, 5H), 3,06 (с, 8H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,62-2,54 (м, 2H), 2,06-1,97 (м, 1H).
D38	848,35	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,17 (с, 1H, FA), 7,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,67 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,16 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,82 (с, 6H), 3,62 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,09-3,02 (м, 8H), 2,94-2,84 (м, 1H), 2,64-2,53 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,87 (с, 6H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,52-1,35 (м, 4H).
D39	847,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,06 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,19 (с, 1H, FA), 7,64 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=9,5 Гц, 2H), 7,10 (т, J=5,2 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,03 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,57 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,17-3,11 (м, 2H), 3,06 (с, 6H), 3,05-3,01 (м, 2H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 2,01-1,95 (м, 1H), 1,85 (с, 6H), 1,62-1,53 (м, 2H), 1,49-1,40 (м, 2H), 1,39-1,30 (м, 2H).

D40	834,37	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 6,50 (д, J=31,5 Гц, 1H), 5,12 (дд, J=13,1, 5,3 Гц, 1H), 4,18 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,80 (с, 6H), 3,48 (с, 5H), 3,07 (с, 8H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,70-2,59 (м, 2H), 2,31-2,18 (м, 1H), 2,04 (с, 4H), 1,91 (с, 5H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,54-1,32 (м, 4H).
D41	793,55	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,15 (с, 1H), 8,43 (с, 2H, FA), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,40 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,07 (дд, J=10,0, 1,4 Гц, 1H), 6,44 (д, J=0,7 Гц, 1H), 5,10 (дд, J=12,4, 5,4 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,64-3,49 (м, 9H), 3,19-3,08 (м, 8H), 2,92-2,68 (м, 7H), 2,66-2,55 (м, 2H), 2,18-1,99 (м, 3H), 1,83-1,49 (м, 5H).
D42	846,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,18 (с, 1H, FA), 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 6,80 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 5,07-4,98 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,84 (д, J=1,8 Гц, 6H), 3,68 (с, 2H), 3,49 (с, 4H), 3,45-3,40 (м, 3H), 3,07 (с, 7H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,76-2,58 (м, 5H), 2,58-2,53 (м, 3H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,67-1,44 (м, 4H).
D43	777,35	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,15 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 6,85 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,13-4,05 (м, 1H), 3,96 (с, 6H), 3,92-3,88 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 5H), 3,79-3,72 (м, 3H), 3,69-3,64 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,51-3,44 (м, 1H), 3,19-3,14 (м, 2H), 3,14-3,07 (м, 7H), 2,94-2,84 (м, 1H), 2,81-2,68 (м, 2H), 2,60-2,48 (м, 1H), 2,19-2,07 (м, 2H).
D44	791,4	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (с, 1H, FA), 8,52 (с, 2H), 7,80 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 6,81 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 5,11 (дд, J=12,4, 5,4 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,92 (с, 7H), 3,91-3,69 (м, 9H), 3,58 (с, 3H), 3,10 (с, 7H), 2,91-2,74 (м, 5H), 2,60-2,42 (м, 1H), 2,21-1,98 (м, 4H), 1,41-1,30 (м, 1H).

D45	735,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,35 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,16-6,07 (м, 3H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,18 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 3,30-3,24 (м, 3H), 3,07 (с, 2H), 3,03 (с, 6H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,67-2,57 (м, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,61-1,49 (м, 2H), 1,48-1,40 (м, 2H), 1,47 (с, 6H).
D46	816,5	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,13 (с, 1H), 8,56 (с, 1H, fa), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 3H), 6,19 (д, J=4,5 Гц, 3H), 5,13 (с, 1H), 4,98-4,96 (м, 1H), 4,62 (с, 4H), 3,78 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,37 (с, 1H), 3,15-3,13 (м, 1H), 3,10 (с, 6H), 2,94-2,83 (м, 4H), 2,80-2,67 (м, 4H), 2,64-2,56 (м, 2H), 2,18-2,10 (м, 1H), 2,08-2,03 (м, 3H), 1,98-1,85 (м, 4H), 1,83-1,67 (м, 4H), 1,57-1,44 (м, 2H).
D47	735,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,81 (дд, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (т, J=3,6 Гц, 2H), 6,15-6,07 (м, 3H), 5,08 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,21 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 3,32-3,22 (м, 3H), 3,09-3,05 (м, 2H), 3,03 (с, 6H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,68-2,55 (м, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,77 (п, J=6,5 Гц, 2H), 1,59-1,45 (м, 4H), 1,37 (с, 6H).
D48	776,04	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,17 (с, 1H), 8,43 (с, 3H, FA), 8,37 (с, 1H), 7,75-7,66 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,10 (дд, J=12,3, 5,4 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,71-3,52 (м, 10H), 3,19-3,09 (м, 8H), 2,96-2,82 (м, 1H), 2,79-2,71 (м, 5H), 2,61 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,18-2,01 (м, 3H), 1,81-1,59 (м, 5H).
D49	789,4	
D50	803,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,21 (с, 2H, FA), 7,64 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,80-6,75 (м, 3H), 6,64 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,05 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 3,83 (д, J=1,3 Гц, 8H), 3,74 (с, 4H), 3,59 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,17 (с, 2H), 3,08 (с, 6H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,66-2,53 (м, 3H), 2,48-2,42 (м, 2H), 2,29 (с, 4H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,79-1,68 (м, 4H).

D51	789,65	
D52	777,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,16 (с, 1H, FA), 7,68 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,77 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,07 (дд, J=12,6, 5,3 Гц, 1H), 3,82 (с, 7H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,48 (с, 4H), 3,45-3,39 (м, 5H), 3,08 (с, 6H), 3,01-2,88 (м, 3H), 2,64-2,55 (м, 5H), 2,23-2,13 (м, 2H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,51-1,35 (м, 2H).
D53	777,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,07 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,05 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,81 (с, 6H), 3,56 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,28-3,20 (м, 2H), 3,07 (с, 6H), 3,01-2,83 (м, 3H), 2,64-2,53 (м, 3H), 2,48-2,41 (м, 6H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,83 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,51-1,36 (м, 2H).
D54	846,8	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,19 (с, 2H, FA), 7,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 6,79 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (п, J=6,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 6H), 3,71 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,08 (с, 6H), 3,00-2,83 (м, 3H), 2,66-2,55 (м, 2H), 2,47-2,23 (м, 8H), 2,15-2,00 (м, 3H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,71-1,51 (м, 7H), 1,24-1,08 (м, 2H).
D55	860,75	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,16 (с, 1H), 8,56 (с, 1H, FA), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,86 (с, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,5 Гц, 1H), 5,01-4,93 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,94 (д, J=2,2 Гц, 6H), 3,64-3,57 (м, 5H), 3,54 (с, 2H), 3,48-3,34 (м, 4H), 3,13 (с, 6H), 2,97-2,84 (м, 3H), 2,81-2,71 (м, 2H), 2,64-2,54 (м, 2H), 2,19-2,10 (м, 1H), 2,07-2,01 (м, 2H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,79-1,63 (м, 4H).

D56	817,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,21 (с, 1H, FA), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,07 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 3,82 (с, 6H), 3,58 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,46-3,38 (м, 5H), 3,07 (с, 6H), 2,94-2,84 (м, 1H), 2,72-2,64 (м, 1H), 2,63-2,53 (м, 2H), 2,41-2,29 (м, 6H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,59-1,50 (м, 4H), 1,47 (с, 2H).
D57	791,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,09 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,23 (с, 1H, FA), 7,68 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,08 (дд, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,56 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,45-3,40 (м, 4H), 3,07 (с, 6H), 2,87 (д, 3H), 2,64-2,53 (м, 2H), 2,45 (с, 4H), 2,20-1,98 (м, 5H), 1,66 (д, 2H), 1,52-1,45 (м, 1H), 1,21-1,99 (м, 2H).
D58	749,74	
D59	762,26	
D60	803,3	
D61	748,47	
D62	776,4	
D63	746,44	
D64	774,16	
D65	786,55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,15 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,20 (с, 1H FA), 7,97-7,79 (м, 3H), 7,58 (с, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 5,17 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,63 (д, J=15,9 Гц, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,06 (с, 6H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,68 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,65-2,55 (м, 2H), 2,50-2,35 (м, 6H), 2,14-1,99 (м, 1H), 1,59-1,51 (м, 6H).
D66	803,45	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,15 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,92-6,83 (м, 3H), 6,48 (с, 1H), 5,08 (дд, J=12,4, 5,4 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,32-4,17 (м, 6H), 4,13-4,03 (м, 2H), 3,97 (с, 6H), 3,74-3,64 (м, 3H), 3,61-3,52 (м, 5H), 3,13 (с, 6H), 2,94-2,67 (м, 3H), 2,35 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,17-2,06 (м, 1H).

D67	818,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,18 (с, 1H, FA), 7,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,36-7,20 (м, 2H), 6,83 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,98 (п, J=7,0 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,89-3,76 (м, 8H), 3,53-3,36 (м, 6H), 3,08 (с, 6H), 2,96-2,83 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,64-2,53 (м, 3H), 2,48-2,33 (м, 4H), 2,28 (с, 2H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,87-1,75 (м, 2H), 1,67-1,50 (м, 4H).
D68	734,71	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,72 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,55 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,84 (с, 2H), 5,14 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,91-3,71 (м, 6H), 3,59 (с, 3H), 3,03-2,78 (м, 1H), 2,73 (с, 2H), 2,67-2,49 (м, 1H), 2,05 (с, 2H).
D69	749,52	
D70	694,5	
D71	752	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,10 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,18 (с, 0H, FA) 7,80 (дд, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,09 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=9,9, 5,2 Гц, 1H), 4,12-4,02 (м, 1H), 3,80 (с, 6H), 3,53 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 3,03-2,76 (м, 3H), 2,64-2,54 (м, 6H), 2,40 (с, 3H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,6 Гц, 3H).
D72	772,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (с, 1H), 7,99-7,90 (м, 3H), 7,57 (с, 1H), 6,86 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 5,16 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,29 (д, J=19,7 Гц, 6H), 3,88 (с, 6H), 3,48 (с, 6H), 3,06 (с, 6H), 2,92-2,80 (м, 1H), 2,77-2,55 (м, 3H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,22 (с, 6H).
D73	800,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,15 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,22 (с, 1H, FA), 7,97-7,88 (м, 1H), 7,88-7,79 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,16 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,80 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,48 (с, 5H), 3,14-2,96 (м, 11H), 2,93-2,87 (м, 1H), 2,69-2,67 (м, 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,65 (с, 4H), 1,41 (с, 6H).

D74	793,3	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,15 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,92-6,83 (м, 3H), 6,48 (с, 1H), 5,08 (дд, J=12,4, 5,4 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,32-4,17 (м, 6H), 4,13-4,03 (м, 2H), 3,97 (с, 6H), 3,74-3,64 (м, 3H), 3,61-3,52 (м, 5H), 3,13 (с, 6H), 2,94-2,67 (м, 3H), 2,35 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,17-2,06 (м, 1H).
D75	861,43	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,23 (с, 2H, ТФУ), 9,06 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,36-7,25 (м, 2H), 6,92 (с, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,17-4,98 (м, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,91 (с, 6H), 3,54-3,19 (м, 9H), 3,09 (с, 8H), 2,95-2,84 (м, 2H), 2,71-2,54 (м, 3H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H), 2,06-1,65 (м, 11H), 1,20 (д, J=6,7 Гц, 3H).
D76	752	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, D2O) δ 9,01 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,83 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,08 (дд, J=12,9, 5,5 Гц, 1H), 5,04-4,95 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,85 (с, 6H), 3,50-3,42 (м, 4H), 3,37-3,09 (м, 5H), 3,04 (с, 8H), 2,96-2,78 (м, 5H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,27 (д, J=6,0 Гц, 3H).
D77	752	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, D2O) δ 9,00 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,82 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,06 (дд, J=12,9, 5,5 Гц, 1H), 4,31-4,23 (м, 4H), 3,84 (с, 6H), 3,56-3,49 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,41-3,14 (м, 8H), 3,03 (с, 6H), 2,87-2,77 (м, 1H), 2,70-2,57 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,25 (д, J=6,7 Гц, 3H).
D78	766,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51-7,37 (м, 2H), 6,77 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,13 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 3,82 (с, 6H), 3,65 (с, 2H), 3,51 (с, 5H), 3,07 (с, 6H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,59 (д, J=11,6 Гц, 10H), 2,06 (дд, J=10,9, 5,3 Гц, 1H), 1,35 (с, 6H).

D79	872,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,15 (с, 0H, FA) 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 6,78 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 5,03 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,01 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,84 (д, J=2,1 Гц, 6H), 3,76 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,44 (с, 6H), 3,07-2,97 (м, 2H), 2,94-2,85 (м, 1H), 2,66-2,53 (м, 3H), 2,45-2,30 (м, 4H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,67-1,47 (м, 8H).
D80	858,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,18 (с, 1H, FA), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,98 (п, J=6,4 Гц, 1H), 4,01 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,83 (с, 6H), 3,70 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,02-2,80 (м, 4H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,47-2,39 (м, 3H), 2,37-2,22 (м, 7H), 2,14-2,01 (м, 3H), 1,87-1,75 (м, 2H), 1,71-1,48 (м, 7H), 1,22-1,03 (м, 2H).
D81	766,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,10 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,76 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 2H), 7,52 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,79 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,09 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 3,83 (с, 6H), 3,73 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,07 (с, 6H), 2,95-2,81 (м, 1H), 2,75-2,54 (м, 10H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,40 (с, 6H).
D82	752,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,18 (с, 1H, FA), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=10,1, 5,6 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=9,9, 6,1 Гц, 1H), 3,80 (с, 6H), 3,54 (с, 3H), 3,48 (с, 4H), 3,07 (с, 6H), 2,99-2,86 (м, 2H), 2,63-2,54 (м, 5H), 2,44 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,08 (д, J=6,6 Гц, 3H).
D83	752,25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,32 (с, 2H, FA), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=10,0, 5,5 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=10,0, 6,1 Гц, 1H), 3,80 (с, 6H), 3,53 (с, 3H), 3,48 (с, 4H), 3,07 (с, 6H), 2,96-2,86 (м, 2H), 2,63-2,54 (м, 5H), 2,42 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,07 (д, J=6,7 Гц, 3H).

D84	860,55	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 10,72 (с, 1H, HCl), 9,01 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,36-7,26 (м, 2H), 6,93-6,88 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 5,03 (к, J=6,6 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,91 (с, 6H), 3,51 (с, 3H), 3,46-3,23 (м, 8H), 3,13 (с, 7H), 3,05 (с, 2H), 2,99-2,84 (м, 3H), 2,65-2,54 (м, 4H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,09-1,81 (м, 11H).
D85	461,55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (с, 1H), 8,15 (с, 1H, FA), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,71-5,60 (м, 2H), 5,27 (дд, J=13,1, 5,4 Гц, 1H), 4,78 (п, J=6,2 Гц, 1H), 3,83 (с, 6H), 3,66 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,43 (т, J=5,3 Гц, 4H), 3,07 (с, 6H), 3,03-2,79 (м, 4H), 2,65-2,55 (м, 3H), 2,40-2,29 (м, 4H), 2,28-2,04 (м, 3H), 1,66 (д, J=12,1 Гц, 2H), 1,44-1,27 (м, 3H), 1,26-1,15 (м, 8H).
D86	651,44	
D87	804,4	
D88	674,62	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,81 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,55 (с, 1H), 6,73 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 3,78 (с, 6H), 3,53 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,15 (с, 2H), 3,05 (с, 6H), 2,82 (д, J=11,4 Гц, 2H), 2,40-2,24 (м, 3H), 2,05 (т, J=11,5 Гц, 2H), 1,80 (дд, J=9,7, 4,5 Гц, 1H), 1,58 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,32 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,09 (к, J=11,6 Гц, 2H).
D89	689,53	
D90	734,26	
D91	720,54	
D92	706,65	
D93	720,4	
D94	618,61	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,82 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,73 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 4,94 (д, J=45,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 6H), 3,62 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,36-3,10 (м, 3H), 3,04 (с, 6H), 2,96 (к, J=4,9, 3,2 Гц, 2H), 2,87 (дд, J=14,8, 7,7 Гц, 3H), 2,84-2,62 (м, 1H), 2,34-2,17 (м, 1H), 1,86-1,71 (м, 1H).

D95	780,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,40 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,13 (дд, J=13,0, 5,4 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,43 (к, J=6,1 Гц, 4H), 3,79 (с, 6H), 3,55 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 3,04-2,81 (м, 2H), 2,65-2,54 (м, 4H), 2,49-2,39 (м, 5H), 2,10-2,00 (м, 1H).
D96	766,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,13 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,18 (с, 1H, FA), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,48 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,13 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,56 (с, 2H), 3,51-3,45 (м, 5H), 3,06 (с, 6H), 2,94-2,84 (м, 1H), 2,59-2,53 (м, 6H), 2,49-2,43 (м, 4H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,35 (с, 6H).
D97	831,99	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,16 (с, 1H), 8,46 (с, 1H, FA), 7,64 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,91 (с, 2H), 6,83 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,07 (дд, J=12,3, 5,4 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,06 (д, J=9,2 Гц, 4H), 3,99 (с, 6H), 3,79 (с, 4H), 3,60 (с, 3H), 3,26-3,19 (м, 1H), 3,13 (с, 6H), 2,91-2,81 (м, 1H), 2,80-2,68 (м, 2H), 2,60 (с, 4H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,89 (с, 4H), 1,17 (с, 6H).
D98	681,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,13 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,17 (с, 1H, FA), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,77 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,95 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,75-3,69 (м, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,15-3,11 (м, 2H), 3,06 (с, 6H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 2H), 2,07-1,99 (м, 1H).
D99	914,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,30 (с, 1H, FA), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,34-7,23 (м, 2H), 6,75 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,3 Гц, 1H), 5,04-4,91 (м, 1H), 3,80 (с, 6H), 3,52-3,48 (м, 6H), 3,07 (с, 6H), 2,99-2,67 (м, 8H), 2,44-2,40 (м, 2H), 2,08-1,94 (м, 3H), 1,89-1,75 (м, 3H), 1,64-1,45 (м, 6H), 1,35-1,12 (м, 3H).

D100	780,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,10 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,85 (дд, J=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,09 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,43 (с, 4H), 3,79 (с, 6H), 3,55 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,06 (с, 6H), 2,92-2,81 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 5H), 2,48-2,37 (м, 5H), 2,07-1,98 (м, 1H).
D101	850,55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,15 (с, 1H, FA), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,15 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 2,91-2,80 (м, 3H), 2,64-2,53 (м, 3H), 2,45-2,40 (м, 2H), 2,39-2,36 (м, 1H), 2,30-2,26 (м, 1H), 2,18-2,00 (м, 6H), 1,81 (дд, J=12,3, 6,4 Гц, 2H), 1,68-1,55 (м, 6H), 1,53-1,46 (м, 1H), 1,10-0,98 (м, 2H).
D102	864,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,19 (д, J=13,5 Гц, 2H), 6,40 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 5,04 (т, J=7,3 Гц, 1H), 3,99-3,59 (м, 5H), 3,47 (с, 5H), 3,42-3,35 (м, 4H), 3,11-3,03 (м, 7H), 3,02-2,82 (м, 3H), 2,71-2,53 (м, 3H), 2,44-2,34 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,70-1,45 (м, 8H).
D103	832,6	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,09 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,05-6,98 (м, 2H), 6,90 (с, 2H), 6,60-6,55 (м, 1H), 5,13 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,95-4,89 (м, 1H), 4,54-4,37 (м, 4H), 3,98 (с, 6H), 3,69-3,49 (м, 7H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,29-3,13 (м, 8H), 3,12-2,95 (м, 4H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,84-2,74 (м, 1H), 2,74-2,63 (м, 1H), 2,59-2,44 (м, 2H), 2,37-2,21 (м, 1H), 2,21-1,97 (м, 9H), 1,73-1,62 (м, 1H).
D104	693,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,17 (с, 1H, FA), 7,88-7,73 (м, 3H), 7,60 (с, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,14 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 3,84 (с, 6H), 3,65 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,08 (с, 6H), 3,02 (д, J=11,3 Гц, 2H), 2,97-2,70 (м, 3H), 2,63-2,55 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 4H).

D105	805,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,20 (с, 1H, FA), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,30 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,07 (дд, J=12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,03 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,80 (с, 6H), 3,54 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 3,01-2,82 (м, 4H), 2,64-2,54 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 3H), 2,39-2,24 (м, 6H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,74 (д, J=12,7 Гц, 2H), 1,64-1,51 (м, 1H), 1,41-1,30 (м, 2H), 1,24-1,08 (м, 2H).
D106	791,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,16 (с, 1H, FA), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,30 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,71 (с, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,07 (дд, J=12,7, 5,3 Гц, 1H), 4,04 (д, J=12,7 Гц, 2H), 3,81 (с, 6H), 3,59 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,27-3,04 (м, 5H), 2,94 (т, J=12,6 Гц, 3H), 2,80 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,62-2,55 (м, 2H), 2,46-2,34 (м, 5H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,74 (д, J=12,7 Гц, 2H), 1,65-1,51 (м, 1H), 1,44-1,32 (м, 2H), 1,25-1,11 (м, 2H).
D107	832,75	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,04 (д, 1H), 7,59-7,45 (м, 2H), 7,24-7,12 (м, 2H), 6,91 (д, 2H), 6,72-6,60 (м, 1H), 5,15 (дд, 1H), 4,85-4,80 (м, 1H), 4,53-4,34 (м, 4H), 3,98 (д, 6H), 3,72-3,65 (м, 2H), 3,60-3,47 (м, 4H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,21-3,13 (м, 7H), 3,10 (д, 2H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,94-2,85 (м, 1H), 2,76-2,83 (м, 1H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,60-2,43 (м, 2H), 2,35-2,15 (м, 2H), 2,13-2,09 (м, 2H), 2,08-2,02 (м, 3H), 2,88-2,78 (м, 3H), 1,52-1,36 (м, 2H).
D108	874,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,15 (с, 0,4H, FA), 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 6,85 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,49 (с, 3H), 3,27-3,19 (м, 6H), 3,08 (с, 6H), 2,95-2,81 (м, 1H), 2,66-2,53 (м, 2H), 2,45-2,37 (м, 4H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,87-1,67 (м, 5H), 1,59 (д, J=17,9 Гц, 4H), 1,49-1,32 (м, 2H), 0,88 (с, 6H).

D109	764,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,00 (шир. с, 0,9H, соль ТФУ), 7,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,25 (с, 4H), 3,88 (с, 6H), 3,49 (с, 6H), 3,35 (д, J=11,0 Гц, 3H), 3,08 (с, 6H), 3,06-2,81 (м, 8H), 2,68-2,53 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 1H), 0,76 (д, J=5,9 Гц, 3H).
D110	817,45	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,13 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,94-6,85 (м, 3H), 6,71 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,08 (дд, J=12,4, 5,5 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,40-4,12 (м, 4H), 3,99 (с, 6H), 3,95-3,78 (м, 5H), 3,58 (с, 3H), 3,46-3,33 (м, 3H), 3,15 (с, 8H), 2,91-2,66 (м, 3H), 2,29-2,08 (м, 5H), 1,40 (д, J=6,7 Гц, 3H).
D111	890,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,19 (с, 1H, соль ТФУ), 9,05 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=11,1 Гц, 1H), 7,35-7,24 (м, 2H), 6,91 (д, J=4,1 Гц, 2H), 6,51 (д, J=12,2 Гц, 1H), 5,18-4,99 (м, 2H), 4,25 (с, 1H), 3,91 (д, J=1,3 Гц, 6H), 3,81 (с, 1H), 3,57-3,33 (м, 9H), 3,30 (с, 3H), 3,23-3,01 (м, 8H), 2,99-2,81 (м, 2H), 2,66-2,53 (м, 2H), 2,53-2,39 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,89 (с, 2H), 1,67-1,45 (м, 5H).
D112	844,55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,15 (с, 1H, FA), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,38-7,22 (м, 2H), 6,96 (д, J=10,0 Гц, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 5,06-4,93 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 2,95-2,81 (м, 3H), 2,82-2,72 (м, 2H), 2,70-2,53 (м, 3H), 2,49-2,38 (м, 4H), 2,38-2,13 (м, 5H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,84 (дд, J=11,9, 6,4 Гц, 2H), 1,77-1,41 (м, 7H), 1,22 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,18-0,98 (м, 2H).

D113	680,2	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,97 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,79 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,09 (дд, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,41-4,14 (м, 2H), 3,84 (с, 6H), 3,67 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,19 (с, 4H), 3,08 (с, 6H), 2,91 (ддд, J=17,9, 13,6, 5,5 Гц, 1H), 2,65 (с, 4H), 2,48-2,24 (м, 2H), 2,06-1,92 (м, 1H).
D114	680,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,94 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,79 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,05 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,40-4,10 (м, 2H), 3,84 (с, 6H), 3,65 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,33-3,20 (м, 4H), 3,08 (с, 6H), 2,96-2,83 (м, 1H), 2,59 (д, J=14,6 Гц, 4H), 2,45-2,25 (м, 2H), 1,95 (дд, J=12,1, 6,5 Гц, 1H).
D115	833,8	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,07 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,16 (с, 1H, FA), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,40 (с, 1H), 5,06 (дд, J=12,7, 5,3 Гц, 1H), 4,03 (д, J=13,0 Гц, 2H), 3,80 (с, 6H), 3,57 (с, 2H), 3,55-3,44 (м, 7H), 3,03-2,71 (м, 4H), 2,64-2,53 (м, 2H), 2,48-2,25 (м, 9H), 2,07-1,94 (м, 1H), 1,79-1,51 (м, 3H), 1,42-1,31 (м, 2H), 1,26-1,04 (м, 8H).
D116	815,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,17 (с, 1H, FA), 7,64 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,78 (с, 3H), 6,66-6,53 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 5,05 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,01 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,89 (с, 2H), 3,85 (с, 6H), 3,74 (с, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,30-3,17 (м, 4H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,58-2,54 (м, 2H), 2,49-2,43 (м, 3H), 2,40-2,23 (м, 6H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 4H).
D117	688,91	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,81 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,23 (с, 2H), 7,55 (с, 1H), 6,72 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 3,78 (с, 6H), 3,49 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,05 (с, 6H), 2,85-2,74 (м, 2H), 2,69-2,60 (м, 1H), 2,35-2,20 (м, 3H), 1,99 (т, J=11,3 Гц, 2H), 1,85-1,74 (м, 1H), 1,56 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,40 (с, 2H), 1,15 (с, 4H), 1,04 (д, J=11,3 Гц, 2H).

D118	878,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (с, 1H), 7,87 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,61 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,51 (т, J=6,9 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 6,51 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,18-5,06 (м, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,90 (д, J=1,7 Гц, 6H), 3,50 (с, 4H), 3,41-3,29 (м, 3H), 3,32-3,18 (м, 1H), 3,09 (с, 7H), 3,00-2,79 (м, 2H), 2,78-2,53 (м, 6H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,95-1,75 (м, 6H), 1,72-1,42 (м, 4H).
D119	854,45	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,20-8,98 (м, 1H), 7,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,31 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,5, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,88-3,75 (м, 2H), 3,68-3,51 (м, 5H), 3,44 (т, J=12,4 Гц, 2H), 3,15 (с, 8H), 3,11-2,92 (м, 2H), 2,91-2,83 (м, 1H), 2,81-2,67 (м, 3H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,40-2,25 (м, 1H), 2,15 (д, J=14,4 Гц, 6H), 2,02 (с, 3H), 1,78 (с, 2H).
D120	791,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,96 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,16 (с, 1H, FA), 7,58 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31-7,11 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,09 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,41-4,11 (м, 2H), 3,81 (с, 6H), 3,73 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 2,98-2,81 (м, 1H), 2,80-2,59 (м, 3H), 2,58-2,57 (м, 1H), 2,46-2,43 (м, 3H), 2,43-2,22 (м, 7H), 2,06-1,92 (м, 1H), 1,83-1,67 (м, 2H), 1,46-1,34 (м, 3H), 1,33-1,17 (м, 2H).
D121	791,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,93 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,14 (с, 1H, FA), 7,64-7,42 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,4 Гц, 2H), 6,78 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,04 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,42-4,14 (м, 2H), 3,88 (с, 1H), 3,82 (с, 7H), 3,65 (с, 2H), 3,48 (с, 4H), 3,07 (с, 6H), 3,00-2,69 (м, 4H), 2,69-2,54 (м, 7H), 2,48-2,24 (м, 3H), 2,04-1,88 (м, 1H), 1,74 (д, J=11,8 Гц, 2H), 1,47 (д, J=26,5 Гц, 3H), 1,21 (к, J=11,7, 10,6 Гц, 2H).

D122	801,5	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,11 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,86 (с, 2H), 6,16 (с, 1H), 5,12 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,49-4,35 (м, 4H), 4,08 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,98 (с, 6H), 3,60 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,41 (т, J=4,9 Гц, 4H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,19 (т, J=12,4 Гц, 2H), 2,99-2,85 (м, 1H), 2,83-2,74 (м, 5H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,56-2,39 (м, 3H), 2,22-2,13 (м, 3H), 1,93 (с, 2H), 1,14 (к, J=6,8 Гц, 2H), 0,96 (дд, J=6,3, 4,1 Гц, 2H).
D123	789,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,96 (с, 1H), 9,38 (шир. с, 1H, соль ТФУ), 9,04 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H), 6,90 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,07 (дд, J=12,9, 5,0 Гц, 1H), 4,37 (д, J=16,9 Гц, 1H), 4,30-4,20 (м, 2H), 4,01 (к, J=7,3 Гц, 7H), 3,93 (с, 7H), 3,66-3,56 (м, 2H), 3,26-3,04 (м, 7H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,80-2,54 (м, 3H), 2,41-2,23 (м, 4H), 2,05-1,91 (м, 3H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H).
D124	819,65	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,33 (с, J=2,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,07 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,07 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,62-3,26 (м, J=7,0 Гц, 12H), 3,10 (с, 3H), 3,03-2,83 (м, 8H), 2,64-2,53 (м, 2H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,76 (д, J=12,7 Гц, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,29-1,15 (м, 2H), 1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H).
D125	831,25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,06 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,77 (с, 3H), 6,64 (дд, J=8, 2 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,05 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,74 (с, 4H), 3,64 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 2,94-2,80 (м, 3H), 2,60-2,52 (м, 4H), 2,30-2,12 (м, 4H), 2,08 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,75 (с, 3H), 1,65 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,55-1,45 (м, 1H), 1,24 (с, 0,2H), 1,19-1,01 (м, 2H).

D126	746,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,99-8,94 (м, 1H), 7,67 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,75-6,68 (м, 1H), 6,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,12-5,02 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,23 (т, J=7,6 Гц, 4H), 3,99 (с, 8H), 3,87 (с, 2H), 3,60 (с, 4H), 3,34 (с, 1H), 3,31-3,19 (м, 2H), 2,95-2,81 (м, 1H), 2,81-2,64 (м, 2H), 2,60-2,48 (м, 2H), 2,30 (д, J=14,4 Гц, 2H), 2,21-2,07 (м, 3H).
D127	720,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,90 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,51 (д, J=37,4 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,65-6,35 (м, 3H), 5,01 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,37-3,99 (м, 2H), 3,80 (с, 5H), 3,59 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,15 (с, 1H), 3,05 (с, 5H), 2,58 (с, 1H), 2,45-2,39 (м, 5H), 2,39-2,27 (м, 1H), 1,93 (ддк, J=10,4, 5,4, 3,2, 2,6 Гц, 1H), 1,71 (т, J=5,4 Гц, 4H).
D128	720,52	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,93 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,80 (с, 2H), 6,67 (д, J=7,5 Гц, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,05 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,37-4,07 (м, 2H), 3,84 (с, 7H), 3,60 (с, 4H), 3,47 (с, 3H), 3,06 (с, 6H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,81 (д, J=25,0 Гц, 0H), 2,69-2,52 (м, 1H), 2,42-2,26 (м, 1H), 2,05-1,92 (м, 1H), 1,85 (с, 4H).
D129	864,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,02 (с, 1H), 7,68 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,45 (д, J=6,7, 3,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=4,3 Гц, 2H), 6,70 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,17-5,03 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,98 (д, J=4,1 Гц, 6H), 3,65 (д, J=12,7 Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,54 (д, J=15,9 Гц, 1H), 3,38 (с, 1H), 3,21 (с, 6H), 3,19-3,18 (м, 1H), 3,16-2,95 (м, 4H), 2,92-2,82 (м, 1H), 2,82-2,65 (м, 3H), 2,58 (с, 1H), 2,27 (с, 1H), 2,22-2,07 (м, 6H), 2,07-1,93 (м, 4H), 1,66 (к, J=12,3 Гц, 2H).

D130	876,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,29 (с, 1H, соль ТФУ), 9,11 (с, 1H, соль ТФУ), 9,06 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,2, 2,7 Гц, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,37-7,24 (м, 2H), 6,96-6,87 (м, 2H), 6,56-6,46 (м, 1H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 5,02 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,38-4,21 (м, 2H), 3,91 (с, 6H), 3,50 (с, 3H), 3,43 (д, J=2,2 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,36-3,30 (м, 1H), 3,28-3,12 (м, 2H), 3,09 (с, 6H), 3,04-2,80 (м, 6H), 2,70-2,54 (м, 3H), 2,47-2,38 (м, 1H), 2,31-2,18 (м, 1H), 2,13-1,93(м, 4H), 1,94-1,69 (м, 7H).
D131	775,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,97 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,20 (д, J=6,5 Гц, 2H), 6,88 (с, 2H), 6,39 (с, 1H), 5,14 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (д, J=7,1 Гц, 4H), 4,23 (т, J=7,6 Гц, 4H), 3,98 (с, 6H), 3,86-3,63 (м, 6H), 3,60 (с, 4H), 3,58-3,46 (м, 3H), 3,31-3,24 (м, 3H), 2,99-2,86 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,60-2,42 (м, 5H), 2,18 (д, J=16,2 Гц, 3H).
D132	665,55	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,97 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,20 (д, J=6,5 Гц, 2H), 6,88 (с, 2H), 6,39 (с, 1H), 5,14 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (д, J=7,1 Гц, 4H), 4,23 (т, J=7,6 Гц, 4H), 3,98 (с, 6H), 3,86-3,63 (м, 6H), 3,60 (с, 4H), 3,58-3,46 (м, 3H), 3,31-3,24 (м, 3H), 2,99-2,86 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,60-2,42 (м, 5H), 2,18 (д, J=16,2 Гц, 3H).
D133	693,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,64 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,76 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,06 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 3,97 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,82 (с, 6H), 3,76 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,06 (с, 7H), 2,95-2,82 (м, 2H), 2,71-2,54 (м, 4H), 2,01 (д, J=12,7 Гц, 1H), 1,85 (с, 1H), 1,72 (д, J=11,2 Гц, 2H), 1,35 (тт, J=33,0, 18,0 Гц, 2H).

D134	831,6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,15 (с, 0,18H, FA), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 6,79 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 6,06-5,96 (м, 1H), 5,23-5,13 (м, 2H), 5,07 (дд, J=13,0, 5,4 Гц, 1H), 4,57 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,05 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,83 (с, 6H), 3,62 (с, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,08 (с, 6H), 3,03-2,75 (м, 7H), 2,59 (дд, J=12,6, 2,9 Гц, 3H), 2,56 (д, J=2,0 Гц, 3H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,75 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,64-1,45 (м, 3H), 1,26-1,13 (м, 2H).
D135	845,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,15 (с, 0,48H, FA), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,34-7,20 (м, 2H), 6,77 (с, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,95-5,76 (м, 1H), 5,14-4,99 (м, 3H), 4,09-3,96 (м, 4H), 3,82 (с, 6H), 3,64 (с, 2H), 3,07 (с, 6H), 2,99-2,86 (м, 3H), 2,65-2,52 (м, 8H), 2,49-2,40 (м, 6H), 2,08-1,94 (м, 1H), 1,74 (д, J=12,7 Гц, 2H), 1,58 (с, 1H), 1,45-1,34 (м, 2H), 1,27-1,08 (м, 2H).
D136	843,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,42 (с, 2H, соль ТФУ), 9,03 (с, 1H), 7,73-7,58 (м, 2H), 6,91-6,62 (м, 4H), 6,22 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,06 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,40-4,19 (м, 2H), 4,03 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,91 (с, 8H), 3,84 (д, J=5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,12-2,81 (м, 7H), 2,62 (с, 1H), 2,59-2,53 (м, 4H), 2,34 (к, J=7,5 Гц, 2H), 2,20 -2,15 (м, 3H), 2,08-1,85 (м, 6H), 1,52- 1,46(м, 2H).
D137	693,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,88-7,79 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,27 (д, 2H), 6,74 (с, 2H), 6,18 (с, 1H), 5,12-4,96 (м, 2H), 3,99 (т, 4H), 3,82 (с, 6H), 3,78-3,70 (м, 3H), 3,48 (с, 4H), 3,24-3,13 (м, 2H), 2,97-2,80 (м, 1H), 2,66-2,62 (м, 1H), 2,61-2,54 (м, 1H), 2,30-2,28 (м, 2H), 2,10-1,92 (м, 1H).
D138	669,15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,16 (с, 1H, FA), 7,82 (дд, J=7,5, 0,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 6,38-6,30 (м, 2H), 5,29 (дд, J=12,5, 5,2 Гц, 1H), 4,76 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,76-3,63 (м, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,10 (дд, J=8,2, 4,8 Гц, 2H), 3,06 (с, 6H), 2,97-2,83 (м, 1H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,48-2,37 (м, 1H), 2,27-2,07 (м, 1H).

D139	831,8	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,15 (с, 1H, FA), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,33-7,21 (м, 3H), 6,79 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 6,06 (дд, J=14,3, 6,8 Гц, 1H), 5,06 (дд, J=12,9, 5,2 Гц, 1H), 4,03 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,81 (с, 6H), 3,56 (с, 2H), 3,31 (с, 4H), 3,08 (с, 6H), 2,94- 2,90 (м, 3H), 2,63-2,58 (м, 3H), 2,46-2,37 (м, 4H), 2,02 (с, 2H), 1,82 (дд, J=6,7, 1,7 Гц, 3H), 1,74 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,58 (с, 1H), 1,38 -1,36 (м, 2H), 1,17-1,17 (м, 2H).
D140	848,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,13 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H) , 7,60 (с, 1H), 7,40-7,23 (м, 4H), 6,34 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 5,04-4,94 (м, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,06 (с, 6H), 2,89 (с, 1H) 2,86-2,76 (м, 4H), 2,63 (с, 5H), 2,13 (д, J=11,0 Гц, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,82 (дд, J=11,9, 6,4 Гц, 4H), 1,68 (с, 2H), 1,63 (с, 7H), 1,24 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,03 (д, J=11,9 Гц, 2H).
D141	736,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,52 (с, 1H, ТФУ), 9,09 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 6,67 (с, 1H), 5,10 (дд, J=13,0, 5,3 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 2H), 4,20 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,92 (с, 6H), 3,70 (т, J=4,8 Гц, 5H), 3,63-3,55 (м, 8H), 3,32 (г, J=11,6, 10,4 Гц, 4H), 2,90 (ддд, J=17,4, 14,0, 5,4 Гц, 1H), 2,65-2,54 (м, 2H), 2,07-2,00 (м, 1H).
D142	732,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,97 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,24 (с, 1H, FA), 7,61 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,78-6,63 (м, 4H), 6,21 (с, 1H), 5,09 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,35-4,15 (м, 2H), 4,01 (т, J=7,3 Гц, 4H), 3,82 (с, 6H), 3,58-3,48 (м, 8H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 2H), 2,42-2,26 (м, 7H), 1,98 (д, J=12,6 Гц, 1H), 1,80-1,62 (м, 4H).

D143	789,55	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,96 (с, 1H), 9,85 (шир. с, 2H, соль ТФУ), 9,05 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=3,5 Гц, 2H), 6,56-6,44 (м, 3H), 5,05 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,25 (с, 1H), 4,05 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,91 (с, 6H), 3,78 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,41 (д, J=17,2 Гц, 4H), 3,17 (с, 1H), 3,09 (с, 6H), 3,00-2,84 (м, 3H), 2,59 (д, J=15,0 Гц, 1H), 2,35 (дд, J=13,0, 4,5 Гц, 1H), 2,13 (д, J=13,8 Гц, 2H), 2,03-1,83 (м, 3H).
D144	711,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,19 (с, 0,6H, FA), 7,87-7,78 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,63 (с, 1H), 6,40-6,29 (м, 2H), 5,29 (дд, J=12,5, 5,2 Гц, 1H), 4,76 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,68-3,57 (м, 8H), 3,52-3,50 (м, 7H), 3,10 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,99-2,81 (м, 1H), 2,66-2,50 (м, 1H), 2,49-2,38 (м, 1H), 2,16-2,08 (м, 1H).
D145	805,25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (д, J=25,2 Гц, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,20-7,04 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,10-4,99 (м, 1H), 4,08 (д, J=13,2 Гц, 3H), 3,79 (с, 4H), 3,69 (с, 5H), 3,46 (с, 4H), 3,13 (с, 5H), 3,01 (с, 7H), 2,96-2,79 (м, 4H), 2,74-2,55 (м, 2H), 2,06-1,92 (м, 1H), 1,76 (д, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,31-1,19 (м, 2H).
D146	677,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,14 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,18 (с, 1H, FA), 7,90-7,82 (м, 2H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,19 (с, 1H), 5,15 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,99 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,83 (с, 6H), 3,79-3,60 (м, 6H), 3,48 (с, 3H), 3,26 (с, 1H), 2,98-2,80 (м, 1H), 2,66-2,52 (м, 2H), 2,33 (м, J=7,2 Гц, 2H), 2,10-2,01 (м, 1H).
D147	831,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,14 (с, 0,4H, FA), 7,47 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,74-6,65 (м, 2H), 6,05 (с, 1H), 5,08 (дд, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,40-4,14 (м, 4H), 4,16-4,06 (м, 2H), , 3,82 (с, 3H), 3,70-3,51 (м, 8H), 3,63 (с, 3H), 3,51-3,48 (м, 8H), 3,43-3,34 (м, 4H), 3,11-2,70 (м, 1H), 2,76-2,57 (м, 4H), , 2,41-2,27 (м, 2H),), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 4H).
D148	702,46	

D149	702,46	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,92 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,59-7,46 (м, 1H), 7,37 (дд, J=18,7, 7,8 Гц, 2H), 7,17-6,87 (м, 2H), 6,67 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,05 (дд, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,39-4,05 (м, 2H), 4,07-3,89 (м, 5H), 3,82 (д, J=7,8 Гц, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,47 (д, J=16,6 Гц, 5H), 2,97-2,79 (м, 1H), 2,67-2,51 (м, 2H), 2,45-2,26 (м, 9H), 2,08-1,88 (м, 2H), 1,77 (д, J=5,4 Гц, 5H).
D150	773,42	
D151	845,25	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,10 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J=1,3 Гц, 2H), 6,57 (с, 1H), 5,87-5,76 (м, 1H), 5,73-5,51 (м, 1H), 5,08 (дд, J=12,5, 5,4 Гц, 1H), 4,75-4,69 (м, 1H), 4,57 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,07 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,96 (с, 6H), 3,47-3,35 (м, 4H), 3,30-3,19 (м, 3H), 3,16 (с, 6H), 3,07-2,94 (м, 4H), 2,92-2,81 (м, 1H), 2,82-2,65 (м, 2H), 2,17-2,06 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 3H), 1,73 (дд, J=6,4, 1,4 Гц, 3H), 1,71-1,60 (м, 2H), 1,44-1,31 (м, 2H).
D152	789,4	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,12 (с, 1H), 7,50-7,39 (м, 2H), 6,89 (д, J=2,7 Гц, 3H), 6,81 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,17-5,11 (м, 1H), 4,57-4,52 (м, 2H), 4,40 (д, J=6,5 Гц, 4H), 4,18 (с, 2H), 3,97 (с, 6H), 3,78 (с, 4H), 3,67 (с, 1H), 3,60 (с, 4H), 3,57-3,50 (м, 4H), 3,15 (с, 8H), 2,98-2,80 (м, 2H), 2,60-2,44 (м, 1H), 2,32-2,01 (м, 5H).
D153	801,6	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,95 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,22 (с, 2H, FA), 7,60 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,54-6,42 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 5,04 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,30 (д, J=17,0 Гц, 1H), 4,17 (д, J=17,0 Гц, 1H), 4,01 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,83 (с, 6H), 3,78 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,59-3,52 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,13 (с, 2H), 2,91 (ддд, J=17,8, 13,5, 5,4 Гц, 1H), 2,64-2,57 (м, 2H), 2,56-2,49 (м, 3H), 2,44 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,40-2,24 (м, 5H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,73 (т, J=5,4 Гц, 4H).

D154	682,5	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,15 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,81 (с, 2H), 6,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,26 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,92 (с, 8H), 3,59 (с, 3H), 3,42 (с, 4H), 3,12 (с, 6H), 3,0-2,80 (м, 6H), 2,70-2,52 (м, 1H), 2,40-2,20 (м, 1H).
D155	791,45	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,16 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,86 (с, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,08 (дд, J=12,3, 5,4 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,06 (д, J=13,0 Гц, 2H), 3,95 (с, 6H), 3,60 (с, 3H), 3,24-3,10 (м, 10H), 3,10-2,96 (м, 3H), 2,95-2,77 (м, 3H), 2,76-2,62 (м, 3H), 2,36 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,17-2,06 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 3H), 1,39-1,22 (м, 2H).
D156	859,55	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,24 (д, J=11,1 Гц, 2H), 6,81 (с, 2H), 5,12-5,01 (м, 1H), 4,06 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,83 (с, 6H), 3,71-3,43 (м, 5H), 3,17-2,70 (м, 9H), 2,66-2,52 (м, 4H), 2,52-2,13 (м, 5H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,75 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,59-1,53 (м, 3H), 1,24-1,14 (м, 2H).
D157	682,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,13 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,29 (д, J=7,5 Гц, 2H), 6,81 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,28-5,18 (м, 1H), 5,13 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,88 (тт, J=7,1, 7,1, 3,9, 3,9 Гц, 1H), 3,85 (с, 6H), 3,47 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 2,90 (ддд, J=18,9, 13,7, 5,3 Гц, 1H), 2,69 (ддд, J=13,4, 6,3, 3,3 Гц, 2H), 2,64-2,51 (м, 2H), 2,40 (ддд, J=12,3, 6,7, 4,2 Гц, 2H), 2,11-2,00 (м, 1H).
D158	805,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,07 (с, 1H), 10,20-9,86 (м, 1H), 9,30-9,10 (м, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,84 (дд, J=7,8, 4,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,80-6,68 (м, 1H), 6,35 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,23 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=12,3, 5,1 Гц, 1H), 4,22 (д, J=3,6 Гц, 2H), 4,10-3,96 (м, 6H), 3,90 (с, 6H), 3,65-3,52 (м, 2H), 3,50-3,34 (м, 5H), 3,30-3,10 (м, 6H), 3,08-2,80 (м, 2H), 2,75-2,60 (м, 1H), 2,50-2,42 (м, 2H), 2,42-2,28 (м, 2H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,96-1,70 (м, 3H), 1,70-1,40 (м, 4H).

D159	843,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,96 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,62-7,40 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,75 (с, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,86-5,53 (м, 2H), 5,05 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=34,6, 6,2 Гц, 2H), 4,38-4,14 (м, 2H), 4,01 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,82 (с, 8H), 3,67 (с, 2H), 3,00-2,71 (м, 5H), 2,61 (с, 9H), 2,35 (д, J=8,0 Гц, 3H), 1,95 (д, J=11,4 Гц, 1H), 1,80-1,59 (м, 5H), 1,45 (с, 3H), 1,21 (д, J=13,5 Гц, 2H).
D160	772,2	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,95 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,59-7,44 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 6,55-6,44 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,66 (кк, J=10,0, 5,4, 5,0 Гц, 2H), 5,04 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=34,7, 6,0 Гц, 2H), 4,34-4,13 (м, 2H), 4,01 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,84 (с, 6H), 3,68 (д, J=16,8 Гц, 6H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,61 (с, 5H), 2,39-2,29 (м, 3H), 1,94 (дд, J=11,2, 5,4 Гц, 1H), 1,78 (д, J=8,0 Гц, 5H), 1,66 (д, J=5,6 Гц, 2H).
D161	747,25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,96 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,19 (с, 1H, соль FA), 7,60 (с, 1H), 7,52 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,08-7,01 (м, 2H), 6,74 (с, 2H), 6,19 (с, 1H), 5,05 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,33 (д, J=16,9 Гц, 1H), 4,20 (д, J=16,9 Гц, 1H), 4,00 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,82 (с, 6H), 3,68 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,30-3,25 (м, 6H), 3,05 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,97-2,80 (м, 2H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,44-2,26 (м, 7H), 2,00-1,92 (м, 1H).
D162	679,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,10 (с, 1H), 8,52 (с, FA, 1H), 7,56 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 6,83 (с, 2H), 6,19 (с, 1H), 5,16 (дд, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 5,11-5,03 (м, 1H), 4,63-4,43 (м, 2H), 4,38 (д, J=23,9 Гц, 4H), 4,08 (д, J=7,4 Гц, 4H), 4,05 (с, 1H), 3,93 (с, 6H), 3,59 (с, 3H), 2,93 (ддд, J=17,6, 13,5, 5,4 Гц, 1H), 2,80 (ддд, J=17,7, 4,7, 2,4 Гц, 1H), 2,60-2,37 (м, 3H), 2,19 (дтд, J=12,8, 5,3, 2,4 Гц, 1H), 1,49 (с, 1H).

D163	639,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,80 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 5,05 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,46 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,05 (с, 6H), 2,95-2,82 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H).
D164	791,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,15 (с, 0,9H, FA), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,93 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 5,07 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,85 (с, 9H), 3,53 (с, 4H), 3,44-3,42 (м, 5H), 3,12-3,08 (м, 2H), 2,91-2,87 (м, 1H), 2,85 (д, J=4,9 Гц, 3H), 2,64-2,53 (м, 3H), 2,37-2,32 (м, 3H), 2,04-1,99 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,47-1,37 (м, 3H), 1,32-1,23 (м, 3H).
D165	781,45	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,49 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,91 (с, 2H), 5,11 (дд, J=12,5, 5,4 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,99 (с, 10H), 3,78 (д, J=25,5 Гц, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,53 (с, 8H), 2,97 (д, J=8,7 Гц, 6H), 2,93-2,66 (м, 4H), 2,20-2,11 (м, 1H).
D166	822,65	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,52 (с, 1H, FA), 8,50 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,80-7,71 (м, 1H), 7,42 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,23 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 1H), 6,81 (д, J=5,0 Гц, 2H), 5,09 (дд, J=12,7, 5,5 Гц, 1H), 4,34-4,27 (м, 2H), 4,26-3,98 (м, 4H), 3,90 (с, 6H), 3,89-3,82 (м, 5H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,65 (с, 6H), 2,97 (с, 3H), 2,93-2,78 (м, 2H), 2,78-2,61 (м, 4H), 2,14-2,06 (м, 1H), 2,04-1,82 (м, 2H).
D167	820,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,82 (дд, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,93 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,86-6,51 (м, 2H), 5,08 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,21 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,84 (с, 6H), 3,52 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,93-2,81 (м, 4H), 2,64-2,52 (м, 3H), 2,10-1,99 (м, 4H), 1,92 (с, 5H), 1,83-1,73 (м, 2H), 1,55-1,39 (м, 4H).

D168	834,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,14 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,19 (с, 1H, FA), 7,81 (дд, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,65 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,93 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,72 (с, 2H), 5,08 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,20 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,80 (с, 6H), 3,57 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,28-3,13 (м, 2H), 3,09-3,01 (м, 2H), 2,95-2,81 (м, 4H), 2,64-2,53 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,86 (с, 6H), 1,77 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,53-1,37 (м, 4H).
D169	833,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,07 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,82 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,95 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,90-6,80 (м, 3H), 5,03 (дд, J=12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,37 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=12,7, 7,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 6H), 3,54 (с, 3H), 3,39-3,26 (м, 2H), 3,15 (с, 2H), 3,10-3,02 (м, 2H), 3,02-2,76 (м, 5H), 2,67 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,60 (с, 1H), 2,10 (с, 6H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 2H), 1,51-1,41 (м, 2H), 1,40-1,29 (м, 2H).
D170	820,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 8,52 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,07-7,67 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,36 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=14,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,86 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,40-4,02 (м, 3H), 3,90 (д, J=6,2 Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,53 (д, J=3,9 Гц, 3H), 3,49 (с, 1H), 3,15-3,03 (м, 2H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,85 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,67-2,53 (м, 4H), 2,31-2,25 (м, 2H), 2,11-2,00 (м, 3H), 1,92 (с, 3H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,54-1,36 (м, 4H).
D171	866,25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,36 (с, 1H, FA), 7,64 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,6, 7,0 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 7,02 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,72 (с, 2H), 6,53 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 3,80 (с, 6H), 3,54 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,28-3,26 (м, 2H), 3,06-3,00 (м, 2H), 2,90-2,82 (м, 4H), 2,62-2,54 (м, 3H), 2,46 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,85 (с, 6H), 1,63-1,53 (м, 2H), 1,49-1,40 (м, 2H), 1,36-1,27 (м, 2H).

D172	834,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 8,83 (с, 1H, ТФУ), 8,55 (с, 1H), 7,88-7,80 (м, 2H), 7,43 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,87 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,37 (д, J=12,6 Гц, 1H), 4,24-4,12 (м, 3H), 3,91 (с, 6H), 3,54 (с, 5H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,93-2,79 (м, 4H), 2,71-2,60 (м, 4H), 2,58-2,56 (м, 1H), 2,13-1,99 (м, 7H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,53-1,36 (м, 4H).
D173	834,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 8,83 (с, 1H, ТФУ), 8,55 (с, 1H), 7,88-7,80 (м, 2H), 7,43 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,87 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,37 (д, J=12,6 Гц, 1H), 4,24-4,12 (м, 3H), 3,91 (с, 6H), 3,54 (с, 5H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,93-2,79 (м, 4H), 2,71-2,60 (м, 4H), 2,58-2,56 (м, 1H), 2,13-1,99 (м, 7H), 1,76 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,53-1,36 (м, 4H).
D174	844,55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,15 (с, 1H, FA), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,38-7,22 (м, 2H), 6,96 (д, J=10,0 Гц, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 5,06-4,93 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 2,95-2,81 (м, 3H), 2,82-2,72 (м, 2H), 2,70-2,53 (м, 3H), 2,49-2,38 (м, 4H), 2,38-2,13 (м, 5H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,84 (дд, J=11,9, 6,4 Гц, 2H), 1,77-1,41 (м, 7H), 1,22 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,18-0,98 (м, 2H).
D175	812,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,28 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H, FA), 7,96-7,46 (м, 2H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,0 Гц, 3H), 6,81-6,73 (м, 1H), 5,12 (дд, J=13,0, 5,3 Гц, 1H), 4,67-4,61 (м, 1H), 4,46-4,32 (м, 4H), 4,18-4,09 (м, 2H), 3,97 (д, J=2,0 Гц, 6H), 3,87-3,78 (м, 2H), 3,67 (д, J=2,0 Гц, 6H), 3,43-3,39 (м, 1H), 3,12-3,04 (м, 1H), 2,99-2,85 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 1H), 2,68 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,57-2,38 (м, 4H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 4H).

D176	774,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,96 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,65 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,53 (с, 2H), 5,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,38-4,14 (м, 2H), 3,75 (с, 6H), 3,65-3,51 (м, 6H), 3,41 (с, 5H), 3,01-2,84 (м, 3H), 2,61 (с, 4H), 2,42-1,87 (м, 9H), 1,80-1,67 (м, 2H), 1,56-1,37 (м, 2H).
D177	746,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,99 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,26 (с, 2H, FA), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (д, J=17,2 Гц, 1H), 4,28 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,01 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,82 (с, 6H), 3,64 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,35-3,34 (м, 2H), 2,97-2,92 (м, 2H), 2,90-2,86 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 3H), 2,66-2,56 (м, 2H), 2,41 (д, J=4,6 Гц, 1H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,83 (т, J=11,0 Гц, 2H), 1,78-1,71 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H).
D178	888,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,30 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 6,88 (д, J=4,7 Гц, 2H), 6,72 (с, 1H), 5,17-5,07 (м, 1H), 5,02-4,95 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,97 (д, J=4,4 Гц, 6H), 3,88-3,77 (м, 5H), 3,66 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,58 (д, J=4,8 Гц, 4H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,18 (дд, J=13,2, 10,3 Гц, 2H), 3,13-2,97 (м, 4H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,81-2,78 (м, 1H), 2,76-2,67 (м, 2H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,33-2,22 (м, 1H), 2,22-2,08 (м, 6H), 2,09-2,04 (м, 3H), 1,74-1,59 (м, 2H).
D179	746,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,00 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,24 (с, 2H, FA), 7,62 (с, 1H), 7,58-7,48 (м, 3H), 6,74 (с, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,11 (дд, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,42 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,01 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,82 (с, 6H), 3,67 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,40-3,37 (м, 2H), 3,04-2,97 (м, 2H), 2,94-2,87 (м, 1H), 2,82-2,74 (м, 3H), 2,65-2,56 (м, 2H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,38-2,30 (м, 2H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,89-1,73 (м, 4H), 1,73-1,60 (м, 2H).

D180	780,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,10 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,85 (дд, J=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,09 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,43 (с, 4H), 3,79 (с, 6H), 3,55 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,06 (с, 6H), 2,92-2,81 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 5H), 2,48-2,37 (м, 5H), 2,07-1,98 (м, 1H).
D181	773,55	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,96 (с, 1H), 8,21 (с, 1H, FA), 8,07 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 2H), 6,65 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,52 (с, 2H), 5,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=22,4 Гц, 2H), 3,90 (д, J=12,2 Гц, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,58 (д, J=6,4 Гц, 6H), 3,55 (с, 3H), 2,95-2,85 (м, 3H), 2,82-2,66 (м, 2H), 2,61 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,42-2,28 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 4H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,74 (д, J=9,0 Гц, 2H), 1,64 (д, J=12,1 Гц, 2H), 1,31-1,10 (м, 5H), 1,05 (д, J=9,6 Гц, 1H).
D182	845,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,99 (с, 1H), 9,25 (шир. с, 1H, соль ТФУ), 9,14 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,64 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J=4,5 Гц, 2H), 7,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,08 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,87 (п, J=6,7 Гц, 1H), 4,48-4,18 (м, 6H), 4,17-4,12 (м, 3H), 3,91 (с, 6H), 3,42 (с, 3H), 3,19 (с, 2H), 3,08-2,80 (м, 7H), 2,68-2,55 (м, 2H), 2,43-2,30 (м, 4H), 2,11-1,76 (м, 11H), 1,59-1,37 (м, 2H).
D183	773,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,99 (с, 1H), 8,21 (с, 1H, FA), 8,07 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,65 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,53 (с, 2H), 5,86 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J=17,3 Гц, 1H), 3,75 (с, 6H), 3,62-3,54 (м, 6H), 3,41 (с, 3H), 3,01-2,87 (м, 5H), 2,68-2,56 (м, 2H), 2,44-2,24 (м, 4H), 2,15-2,00 (м, 5H), 1,80-1,64 (м, 6H), 1,48 (к, J=11,8 Гц, 2H).

D184	776,3	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,25 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,96-6,72 (м, 5H), 5,14 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,49-4,30 (м, 4H), 4,27-4,07 (м, 2H), 3,99 (д, J=9,8 Гц, 9H), 3,78 (с, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,59-3,48 (м, 5H), 3,27-3,01 (м, 2H), 3,00-2,69 (м, 2H), 2,50 (дд, J=13,1, 4,8 Гц, 1H), 2,35 -2,00 (м, 5H).
------	-------	--

Пример 44 - Получение соединений D185-D316

По аналогии с процедурами, описанными в примерах выше, соединения D185-D316 получали с использованием соответствующих исходных материалов.

Соединение №	ЖХ-МС	¹ H ЯМР
D185	829,45	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,02 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,63- 6,50 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 5,10 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,56- 4,30 (м, 6H), 4,19 (т, J=7,5 Гц, 6H), 3,99 (с, 6H), 3,87 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,57- 3,46 (м, 3H), 3,09- 2,85 (м, 3H), 2,83- 2,74 (м, 1H), 2,58-2,40 (м, 3H), 2,34-2,07 (м, 5H), 1,53 (с, 6H).
D186	814,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,97 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,81 (с, 2H), 6,68 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,08 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,36-4,14 (м, 2H), 3,81 (с, 6H), 3,67 (д, J=15,0 Гц, 6H), 3,57 (с, 5H), 2,99 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,70-2,56 (м, 2H), 2,46-2,38 (м, 2H), 2,37-2,17 (м, 5H), 2,06-1,90 (м, 1H), 1,78-1,65 (м, 4H).
D187	844,40	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,11 (с, 1H), 8,49 (с, 3FA, 3H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,84-4,78 (м, 1H), 4,66-4,60 (м, 1H), 4,50-4,38 (м, 2H), 4,36-4,33(м, 2H), 4,09 (т, J=7,4, 7,4 Гц, 4H), 3,97 (с, 6H), 3,60 (с, 3H), 3,55-3,48 (м, 1H), 3,17-3,08 (м, 1H), 2,96-2,87 (м, 1H), 2,84-2,76 (м, 1H), 2,71-2,59 (м, 3H), 2,56-2,44 (м, 4H), 2,44-2,36 (м, 2H), 2,23-2,16 (м, 1H), 2,07-1,91 (м, 5H), 1,85-1,77 (м, 4H), 1,57-1,52 (м, 2H), 1,37-1,28 (м, 3H).

D188	868,30	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,62 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,16 (с, 1H, FA), 7,91 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21-7,16(м, 2H), 6,90 (с, 2H), 5,15 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,85-4,82 (м, 1H), 4,51-4,36 (м, 4H), 3,98 (с, 6H), 3,74 (с, 3H), 3,57 (д, J=12,1 Гц, 2H), 3,18 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,08-2,86 (м, 5H), 2,84-2,76(м, 3H), 2,64-2,46(м, 3H), 2,20 (м, 2H), 2,12-2,06 (м, 1H), 2,1-1,98(м, 3H), 1,97-1,84 (м, 4H), 1,64 (с, 2H).
D189	809,20	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,15 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,64 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,28 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,22 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,42 (с, 1H), 5,18-5,06 (м, 1H), 4,50-4,31 (м, 2H), 3,99 (с, 1H), 3,97-3,92 (м, 4H), 3,69-3,63 (м, 2H), 3,62-3,52 (м, 4H), 3,35 (с, 2H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,18-3,07 (м, 7H), 3,02-2,84 (м, 4H), 2,87-2,73 (м, 1H), 2,58-2,39 (м, 1H), 2,24-2,09 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 2H), 1,69-1,63 (м, 1H), 1,55-1,36 (м, 2H), 1,36-1,23 (м, 1H).
D190	861,30	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,00 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,81 (с, 2H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,88-4,79 (м, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,41-4,18 (м, 2H), 3,85 (с, 6H), 3,79-3,74 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 3,03-2,85 (м, 3H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,39 (д, J=13,1 Гц, 9H), 2,14 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,83-1,55 (м, 9H), 1,26 (с, 6H), 1,18 (с, 2H).
D191	845,30	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,04 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 2H), 6,81 (с, 2H), 5,18 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,44 (д, J=5,3 Гц, 4H), 3,95 (с, 6H), 3,68 (с, 5H), 3,58 (с, 4H), 3,43 (с, 1H), 3,22 (м, J=12,3 Гц, 2H), 3,10 (д, J=6,6 Гц, 3H), 3,03 (с, 1H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,83 (с, 1H), 2,52 (м, J=12,9, 4,9 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,21 (с, 1H), 2,10 (д, J=14,3 Гц, 8H), 1,74 (т, J=12,9 Гц, 2H).

D192	829,40	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,05 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91- 6,86 (м, 3H), 6,83- 6,77 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,14 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,56- 4,31 (м, 6H), 4,26- 4,11 (м, 6H), 4,00 (с, 6H), 3,82 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,63- 3,46 (м, 6H), 3,11-2,75 (м, 4H), 2,58- 2,43 (м, 3H), 2,36- 2,07 (м, 5H), 1,53 (с, 6H).
D193	786,55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,30 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,87 (д, J=4,4 Гц, 2H), 6,70 (дд, J=4,6, 2,3 Гц, 2H), 5,06 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (д, J=21,9 Гц, 2H), 4,36-4,15 (м, 4H), 4,11-4,00 (м, 2H), 3,91 (с, 6H), 3,69 (д, J=33,2 Гц, 4H), 3,57 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,25-3,12 (м, 1H), 3,02-2,81 (м, 3H), 2,71-2,56 (м, 2H), 2,38 (дд, J=13,3, 4,7 Гц, 1H), 2,24-2,05 (м, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,01 (д, J=6,4 Гц, 4H).
D194	874,30	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,99 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,25 (с, 2H, FA), 7,62 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,15-7,04 (м, 2H), 6,69 (д, J=32,4 Гц, 3H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,89-4,78 (м, 1H), 4,45-4,19 (м, 2H), 3,80 (с, 5H), 3,69 (т, J=4,9 Гц, 4H), 3,56 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 2,98-2,82 (м, 3H), 2,71-2,55 (м, 2H), 2,43-2,15 (м, 8H), 2,06 (д, J=8,0 Гц, 6H), 1,77 (дд, J=11,2, 6,5 Гц, 2H), 1,66-1,51 (м, 6H), 1,45 (с, 1H), 1,12-0,99 (м, 2H).
D195	911,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,17 (с, FA, 1H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32-7,24 (м, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 3,82 (с, 6H), 3,61-3,54 (м, 5H), 3,05-2,85 (м, 4H), 2,83-2,69 (м, 2H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 4H), 2,32-2,21 (м, 1H), 2,09-2,04 (м, 3H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,85-1,74 (м, 2H), 1,55-1,50 (м, 6H), 1,36-1,12 (м, 3H), 1,07-0,92 (м, 4H).

D196	956,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,17 (с, FA, 1H), 7,82 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,32-7,24 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,69 (т, J=4,7 Гц, 4H), 3,57 (с, 2H), 3,51-3,47 (м, 7H), 2,99 (с, 1H), 2,96-2,78 (м, 5H), 2,74-2,69 (м, 1H), 2,64-2,55 (м, 2H), 2,46-2,39 (м, 3H), 2,10-2,02 (м, 3H), 1,91-1,76 (м, 3H), 1,65-1,46 (м, 6H), 1,35-1,12 (м, 2H).
D197	797,65	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10,98 (с, 1H), 9,03 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,20 (с, FA, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,48 (д, J=0,8 Гц, 1H), 5,10 (дд, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,33 (д, J=16,7 Гц, 1H), 4,19 (д, J=16,7 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,73 (д, J=12,2 Гц, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,00-2,83 (м, 2H), 2,75-2,61 (м, 3H), 2,57-2,51 (м, 2H), 2,49-2,24 (м, 9H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,74 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,41-1,32 (м, 3H), 1,30-1,16 (м, 2H).
D198	781,55	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,25 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 6,80 (с, 3H), 5,15 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,50-4,32 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,92 (с, 6H), 3,77 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,01 (д, J=23,7 Гц, 4H), 2,90 (дд, J=13,1, 5,2 Гц, 3H), 2,85-2,75 (м, 4H), 2,72 (д, J=9,3 Гц, 3H), 2,51 (кд, J=13,2, 4,9 Гц, 1H), 2,24-2,13 (м, 1H), 1,88 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,67-1,30 (м, 5H).
D199	818,30	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,7 Гц, 2H), 6,78 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,70 (г, J=2,3 Гц, 2H), 5,05 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,39-4,10 (м, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,88 (д, J=2,2 Гц, 6H), 3,78-3,60 (м, 4H), 3,60-3,56 (м, 3H), 3,49-3,38 (м, 4H), 3,13 (д, J=36,5 Гц, 3H), 2,93 (дд, J=35,7, 13,8 Гц, 4H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,43-2,26 (м, 1H), 2,12 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,97 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,86 (д, J=13,0 Гц, 3H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,52 (д, J=37,9 Гц, 4H).

D200	819,40	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,97 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,16 (т, J=1,6 Гц, 1H, FA), 7,64 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,70-6,61 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 5,52 (д, J=57,4 Гц, 1H), 5,08 (дд, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,35 (ддд, J=21,3, 10,6, 5,8 Гц, 3H), 4,24-4,00 (м, 4H), 3,96-3,80 (м, 9H), 3,77-3,62 (м, 3H), 3,58 (с, 4H), 3,50 (с, 3H), 3,01-2,81 (м, 2H), 2,78-2,53 (м, 3H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,38-2,25 (м, 3H), 2,07-1,90 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 4H).
D201	827,00	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04-8,93 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 6,83 (с, 2H), 6,72 (д, J=2,4 Гц, 2H), 6,23 (с, 1H), 5,02 (д, J=13,1 Гц, 1H), 4,33 (т, J=17,3 Гц, 3H), 4,19 (д, J=16,7 Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 4,05-3,95 (м, 2H), 3,89-3,85 (м, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,39 (д, J=23,0 Гц, 4H), 3,25-3,08 (м, 1H), 3,04-2,77 (м, 3H), 2,70-2,56 (м, 1H), 2,43-2,29 (м, 1H), 2,11 (д, J=13,9 Гц, 2H), 2,05-1,80 (м, 3H), 0,67 (с, 4H).
D202	637,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,95 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,77 (с, 2H), 6,17 (с, 1H), 5,04 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,31 (д, J=16,6 Гц, 1H), 4,17 (д, J=16,7 Гц, 1H), 4,00 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,85 (с, 6H), 3,46 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,94-2,82 (м, 1H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,41-2,28 (м, 3H), 2,00-1,90 (м, 1H).
D203	832,40	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,36 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,37-7,27 (м, 2H), 6,78 (с, 2H), 5,14 (дд, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,48-4,33 (м, 2H), 3,98-3,87 (м, 8H), 3,76 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,71-3,64 (м, 4H), 3,62 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,00-2,68 (м, 10H), 2,61-2,54 (м, 2H), 2,53-2,43 (м, 1H), 2,29 (ддд, J=9,8, 6,1, 2,2 Гц, 1H), 2,18 (дтд, J=12,8, 5,3, 2,4 Гц, 1H), 1,87 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,61-1,50 (м, 3H), 1,47-1,33 (м, 4H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H).

D204	846,45	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,35 (с, 1H), 8,54 (с, 1H, Муравьиная кислота), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,38 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 5,06 (дд, J=12,5, 5,5 Гц, 2H), 4,61 (с, 4H), 4,03 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,71-3,64 (м, 4H), 3,60 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,98 (т, J=12,6 Гц, 3H), 2,90-2,80 (м, 3H), 2,79-2,71 (м, 2H), 2,71-2,64 (м, 2H), 2,56-2,49 (м, 2H), 2,30-2,24 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 1H), 1,85 (д, J=12,9 Гц, 2H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,56-1,48 (м, 2H), 1,44-1,36 (м, 2H), 1,35-1,32 (м, 2H), 1,17 (т, J=7,0 Гц, 3H).
D205	855,00	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,02 (с, 1H), 7,56 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 6,84 (с, 2H), 6,75-6,68 (м, 2H), 6,24 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,05-4,96 (м, 1H), 4,37-4,16 (м, 4H), 4,07 (с, 4H), 3,87 (с, 6H), 3,67 (д, J=28,6 Гц, 4H), 3,48 (с, 4H), 3,44 (д, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 3,07-2,80 (м, 6H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,61-2,54 (м, 1H), 2,40-2,31 (м, 1H), 2,10 (д, J=12,3 Гц, 3H), 2,03-1,87 (м, 5H), 1,55-1,37 (м, 2H), 0,67 (с, 4H).
D206	847,60	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,99 (с, 1H), 9,45-9,14 (м, 1H, ТФУ), 9,07 (с, 1H), 7,65 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 6,80-6,63 (м, 2H), 6,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,53 (д, J=56,8 Гц, 1H), 5,08 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,54-4,02 (м, 9H), 3,92 (с, 6H), 3,70 (д, J=21,7 Гц, 6H), 3,52 (с, 3H), 3,31-3,13 (м, 3H), 3,09-2,83 (м, 7H), 2,22-1,68 (м, 8H), 1,62-1,38 (м, 2H).
D207	843,55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,60-9,10 (м, 2H, ТФУ), 9,03 (с, 1H), 7,62 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 6,70 (дк, J=7,0, 2,4 Гц, 2H), 6,23 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,07 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,44-4,29 (м, 3H), 4,26-4,16 (м, 3H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,90 (с, 6H), 3,83-3,81 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,49-3,42 (м, 2H), 3,21 (с, 1H), 3,08-2,85 (м, 6H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,48-2,35 (м, 2H), 2,18-1,88 (м, 9H), 1,59-1,46 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,2 Гц, 3H).

D208	843,80	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,22-9,12 (м, 1H, соль ТФУ), 9,03 (с, 1H), 7,62 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 1H), 6,90 (с, 2H), 6,74-6,67 (м, 2H), 6,23 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,07 (дд, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,44-4,16 (м, 5H), 4,00-3,87 (м, 7H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,78-3,62 (м, 5H), 3,52-3,49 (м, 5H), 3,21 (с, 1H), 3,09-2,84 (м, 7H), 2,70-2,56 (м, 2H), 2,47-2,29 (м, 2H), 2,19-2,06 (м, 3H), 2,03-1,88 (м, 6H), 1,54-1,46 (м, 1H), 1,43 (д, J=6,1 Гц, 3H).
D209	873,45	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,05 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,88 (с, 3H), 6,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,39 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,15 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,40 (д, J=6,0 Гц, 4H), 4,09 (д, J=9,0 Гц, 2H), 3,98 (с, 7H), 3,95 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,65 (с, 4H), 3,60 (с, 3H), 3,40 (с, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,23 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,14 (д, J=7,1 Гц, 4H), 2,90 (дд, J=12,9, 4,9 Гц, 1H), 2,79 (д, J=17,5 Гц, 1H), 2,51 (дд, J=13,1, 4,9 Гц, 1H), 2,28 (д, J=13,4 Гц, 2H), 2,12 (д, J=15,8 Гц, 5H), 1,71 (т, J=13,0 Гц, 2H), 1,56 (с, 3H).
D210	845,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,01 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,69 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,23 (с, 1H), 5,02 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,32 (д, J=16,9 Гц, 1H), 4,20 (с, 1H), 4,13 (д, J=9,2 Гц, 2H), 3,91 (д, J=8,8 Гц, 4H), 3,85 (с, 6H), 3,82 (с, 3H), 3,56 (с, 6H), 3,47 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,84 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,34 (с, 4H), 2,00 (с, 1H), 1,73 (с, 4H), 1,44 (с, 3H).
D211	837,25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,97 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,25 (с, 1H, FA), 7,67 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,67 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 5,08 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (т, J=12,3 Гц, 4H), 4,35-4,14 (м, 2H), 3,93 (д, J=23,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 6H), 3,69 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,46 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,02 (с, 2H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,64-2,54 (м, 1H), 2,46-2,33 (м, 3H), 2,28 (с, 5H), 1,98 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,73 (д, J=5,3 Гц, 4H).

D212	815,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 10,04-9,79 (м, 2H, соль ТФУ), 9,03 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,87 (д, J=4,5 Гц, 2H), 6,74-6,67 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,07 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,46-4,29 (м, 4H), 4,27-4,16 (м, 3H), 4,08-3,99 (м, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,90 (с, 6H), 3,86-3,77 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,68-3,63 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,46-3,43 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 2H), 3,23-3,14 (м, 1H), 3,03-2,84 (м, 3H), 2,68-2,55 (м, 1H), 2,46-2,30 (м, 2H), 2,12 (д, J=13,9 Гц, 2H), 2,04-1,87 (м, 4H), 1,43 (д, J=6,2 Гц, 3H).
D213	815,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,99 (с, 1H), 10,12- 9,61 (м, ТФУ, 2H), 9,03 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,70 (д, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,07 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,45-4,35 (м, 3H), 4,33-4,16 (м, 4H), 4,08-4,02 (м, 2H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,90 (с, 6H), 3,83-3,81 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,47 (с, 1H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,19 (с, 1H), 3,05-2,95 (м, 3H), 2,64-2,57 (м, 1H) , 2,48-2,37 (м, 2H), 2,19-1,85. (м, 6H), 1,43 (д, J=6,1 Гц, 3H).
D214	845,50	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,52 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H, FA), 7,73 (с, 1H), 7,63 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 5,16 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,88-4,76 (м, 2H), 4,48-4,35 (м, 4H), 3,98 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,63-3,49 (м, 2H), 3,16-3,12 (м, 2H), 2,90-2,74 (м, 5H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,60-2,44 (м, 3H), 2,29-2,11 (м, 1H), 2,11-1,92 (м, 5H), 1,91-1,80 (м, 4H), 1,71-1,45 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).
D215	861,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 6,82 (с, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,07 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,12-3,97 (м, 6H), 3,87 (с, 6H), 3,79 (с, 2H), 3,49-3,41 (м, 10H), 3,02-2,77 (м, 4H), 3,02-2,77 (м, 5H), 2,71-2,50 (м, 3H), 2,34 (т, J=11,3 Гц, 2H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,76 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,62-1,57 (м, 3H), 1,26-1,16 (м, 2H).

D216	816,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,10 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,17 (с, 1H, FA), 7,86 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,8, 1,7 Гц, 1H), 6,80 (с, 2H), 5,08 (дд, J=12,7, 5,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 6H), 3,64 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,44-3,40 (м, 8H), 2,96-2,87 (м, 3H), 2,86-2,81 (м, 1H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,38-2,29 (м, 2H), 2,24-2,12 (м, 2H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,65 (д, J=11,9 Гц, 2H), 1,45-1,34 (м, 5H), 1,30-1,27 (м, 2H), 1,24-1,09 (м, 2H), 0,88 (к, J=3,6 Гц, 2H).
D217	667,30	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,74 (с, 2H), 5,10 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,34 (д, J=16,7 Гц, 1H), 4,20 (д, J=16,9 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,83 (с, 6H), 3,68-3,61 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,74 (д, J=1,9 Гц, 1H), 2,65-2,58 (м, 5H), 2,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,30-2,25 (м, 1H).
D218	829,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,95 (с, 1H), 9,25 (шир. с, ТФУ, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,3, 2,9 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 6,55-6,45 (м, 2H), 6,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,34-4,15 (м, 4H), 4,02 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,91 (с, 6H), 3,79 (д, J=8,2 Гц, 2H), 3,72 (д, J=6,9 Гц, 2H), 3,50 (с, 5H), 3,22 (с, 1H), 3,01-2,85 (м, 6H), 2,64-2,53 (м, 2H), 2,41-2,33 (м, 3H), 2,14 (д, 3H) 2,03-1,87 (м, 6H), 1,56-1,42 (м, 2H).
D219	731,20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,23 (с, 1H, FA), 7,80 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,81-6,72 (м, 3H), 6,65 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,06 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 6H), 3,74 (с, 4H), 3,56 (д, J=5,4 Гц, 5H), 2,95-2,82 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,27 (тт, J=7,8, 3,9 Гц, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,74 (т, J=5,4 Гц, 4H), 1,06-0,94 (м, 4H).

D220	717,25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,95 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,21 (с, 1H, FA), 7,80 (с, 1H), 7,53-7,42 (м, 2H), 6,75 (с, 2H), 6,54-6,44 (м, 2H), 5,04 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,36-4,13 (м, 2H), 3,83 (с, 6H), 3,63 (с, 4H), 3,56 (с, 5H), 2,90 (ддд, J=17,0, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,45 (с, 2H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,27 (тд, J=7,8, 3,9 Гц, 1H), 2,05-1,85 (м, 1H), 1,74 (т, J=5,4 Гц, 4H), 1,06-0,94 (м, 4H).
D221	819,40	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,92 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,88 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=6,8, 2,1 Гц, 3H), 5,14 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,60-4,48 (м, 2H), 4,45-4,32 (м, 4H), 4,31-4,09 (м, 6H), 3,95 (с, 6H), 3,82-3,74 (м, 4H), 3,64-3,46 (м, 8H), 3,27-3,03 (м, 2H), 3,00-2,73 (м, 2H), 2,61-2,35 (м, 3H), 2,30-2,04 (м, 5H).
D222	845,45	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,04 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,28 (с, 1H), 5,09 (дд, J=12,5, 5,4 Гц, 1H), 4,56 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,44 (д, J=13,8 Гц, 1H), 4,16 (т, J=7,5 Гц, 4H), 4,07 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,99 (с, 6H), 3,85-3,76 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,01 (т, J=12,3 Гц, 3H), 2,92-2,82 (м, 2H), 2,80-2,73 (м, 2H), 2,73-2,66 (м, 2H), 2,50 (п, J=7,5 Гц, 2H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,89 (д, J=12,9 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,57 (д, J=7,1 Гц, 8H), 1,45-1,27 (м, 4H), 0,91 (д, J=7,0 Гц, 1H).
D223	794,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,96 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,52 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,06 (м, 2H), 6,90 (с, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,05 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,32 (д, J=17,0 Гц, 2H), 4,19 (д, J=16,8 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,85-3,76 (м, 8H), 3,56-3,43 (м, 2H), 3,23-3,04 (м, 12H), 2,99-2,89 (м, 1H), 2,88-2,76 (м, 2H), 2,66-2,54 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,65-1,49 (м, 3H), 1,34-1,17 (м, 2H).

D224	778,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,95 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,74 (д, J=20,0 Гц, 3H), 5,04 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,31 (д, J=16,8 Гц, 1H), 4,19 (д, J=16,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,85 (д, J=12,7 Гц, 2H), 3,79 (с, 6H), 3,54 (д, J=5,1 Гц, 5H), 2,90 (ддд, J=17,8, 13,5, 5,5 Гц, 1H), 2,79 (т, J=12,2 Гц, 2H), 2,69-2,55 (м, 1H), 2,47-2,36 (м, 5H), 2,36-2,23 (м, 6H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,73 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,50 (с, 1H), 1,43-1,30 (м, 2H), 1,23-1,12 (м, 2H).
D225	778,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=20,0 Гц, 3H), 5,10 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,38-4,15 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,79 (с, 6H), 3,73 (д, J=12,3 Гц, 3H), 3,57-3,52 (м, 5H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,75-2,64 (м, 2H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 4H), 2,38-2,20 (м, 6H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,74 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,52-1,42 (м, 1H), 1,41-1,32 (м, 2H), 1,31-1,17 (м, 2H).
D226	717,25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,15 (с, 1H, FA), 7,81 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,70 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,08 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,36-4,15 (м, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,76 (с, 2H), 3,61 (с, 4H), 3,57 (с, 4H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,71-2,65 (м, 2H), 2,60 (д, J=16,6 Гц, 2H), 2,38 (дд, J=13,3, 4,5 Гц, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 1,98 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,83 (с, 4H), 1,05-0,96 (м, 4H).
D227	865,55	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,11 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 0,47H, FA), 7,50-7,39 (м, 2H), 6,90-6,77 (м, 4H), 6,22 (с, 1H), 5,15 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,48-4,39 (м, 2H), 4,33 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,09 (т, J=7,5 Гц, 4H), 4,03-3,99 (м, 2H), 3,97 (с, 6H), 3,73 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,56-3,47 (м, 2H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,74-2,63 (м, 2H), 2,60-2,40 (м, 6H), 2,39-2,31 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 3H), 2,03 (д, J=14,3 Гц, 2H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,55-1,41 (м, 2H).

D228	847,45	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,49 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 2H), 6,90 (с, 2H), 5,15 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,54-4,35 (м, 4H), 3,98 (с, 6H), 3,72 (с, 3H), 3,70-3,61 (м, 4H), 3,56-3,46 (м, 1H), 3,45-3,33 (м, 1H), 3,21-3,19 (м, 1H), 3,14-2,97 (м, 4H), 2,96-2,80 (м, 1H), 2,77-2,67 (м, 2H), 2,58-2,47 (м, 2H), 2,31-2,12 (м, 2H), 2,17-1,96 (м, 8H), 1,77-1,66 (м, 2H), 1,60 (с, 6H).
D229	692,15	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,13 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,85 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,28 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,82 (с, 2H), 5,24-5,05 (м, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,00-3,67 (м, 10H), 3,58 (с, 3H), 3,32-3,27 (м, 2H), 3,02-2,78 (м, 1H), 2,67-2,54 (м, 2H), 2,14-1,97 (м, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,33-1,20 (м, 2H), 0,96-0,80 (м, 2H).
D230	781,25	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,26 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,12 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,88-6,79 (м, 3H), 5,12 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,49-4,34 (м, 4H), 4,01 (с, 3H), 3,96 (с, 6H), 3,93 (с, 2H), 3,51-3,47 (м, 4H), 3,41-3,34 (м, 4H), 3,09 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,98-2,85 (м, 3H), 2,84-2,74 (м, 1H), 2,55-2,40 (м, 1H), 2,21-2,12 (м, 1H), 1,88 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,70-1,66 (м, 3H), 1,42 (к, J=10,8 Гц, 2H).
D231	781,30	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,99 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,84 (с, 2H), 6,78 (с, 1H), 5,09 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,43-4,14 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,87 (с, 6H), 3,77 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,17-3,00 (м, 8H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,80-2,69 (м, 2H), 2,65-2,52 (м, 3H), 2,43-2,28 (м, 2H), 1,99 (д, J=10,8 Гц, 1H), 1,78 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,61-1,45 (м, 3H), 1,35-1,27 (м, 2H).
D232	865,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 с каплей D2O) δ 8,91 (с, 1H), 7,63-7,49 (м, 2H), 6,77 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,62-6,53 (м, 2H), 6,21 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,92 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,38-4,22 (м, 2H), 3,99 (т, J=7,5 Гц, 6H), 3,86-3,75 (м, 8H), 3,53-3,36 (м, 6H), 3,20-2,74 (м, 5H), 2,87-2,70 (м, 3H), 2,71-2,57 (м, 2H), 2,34 (т, 3H), 2,24 (с, 2H), 2,01 (с, 2H), 1,91-1,70 (м, 3H), 1,43 (д, J=12,9 Гц, 2H).

D233	720,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,14 (с, 1H, FA), 7,80 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,38 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,69 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,09 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,41-4,06 (м, 2H), 3,84 (с, 6H), 3,59 (с, 6H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,64-2,61 (м, 2H), 2,42-2,34 (м, 4H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,76 (с, 4H), 1,01 (с, 4H).
D234	710,35	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,26 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,89 (д, J=4,7 Гц, 3H), 6,85-6,79 (м, 2H), 5,15 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,49-4,32 (м, 4H), 4,00 (д, J=7,0 Гц, 9H), 3,87 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,64-3,52 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 2H), 3,01-2,86 (м, 1H), 2,85-2,74 (м, 1H), 2,60-2,41 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 2H), 2,24-2,04 (м, 3H).
D235	666,30	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,25 (с, 1H), 8,56 (д, 1H, FA), 7,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,78 (м, 3H), 5,17 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,51 (д, J=5,0 Гц, 2H), 4,37-4,24 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,97 (с, 6H), 3,65 (с, 3H), 3,57 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,16-2,97 (м, 3H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,86-2,75 (м, 1H), 2,51 (кд, J=13,1, 4,7 Гц, 1H), 2,27-2,15 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 4H).
D236	853,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,24 (с, 0,3H, FA), 7,60 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,72-6,64 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,08 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,31 (д, J=16,5 Гц, 1H), 4,18 (д, J=16,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 6H), 3,66 (с, 2H), 3,58 (с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 2,99-2,82 (м, 3H), 2,64-2,54 (м, 2H), 2,47-2,35 (м, 4H), 2,29-2,13 (м, 4H), 2,02-1,84 (м, 3H), 1,79-1,67 (м, 4H), 1,36-1,23 (м, 1H).
D237	802,30	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,41 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,44-7,34 (м, 2H), 6,92 (д, J=3,9 Гц, 2H), 5,16 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,58-4,36 (м, 4H), 4,08-3,97 (м, 6H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,77-3,54 (м, 7H), 3,45-3,35 (м, 3H), 3,32-3,25 (м, 2H), 3,24-3,09 (м, 3H), 3,02-2,69 (м, 2H), 2,61-2,40 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 1H), 2,12-1,89 (м, 3H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,71-1,58 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,38-1,26 (м, 3H), 0,98-0,88 (м, 2H).

D238	802,25	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,41 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,80-7,68 (м, 2H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 6,93 (д, J=4,2 Гц, 2H), 5,14 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,55-4,36 (м, 4H), 4,30-4,02 (м, 1H), 4,00 (д, J=4,3 Гц, 6H), 3,82 (с, 4H), 3,70-3,64 (м, 3H), 3,47-3,35 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 3H), 3,18-3,07 (м, 3H), 3,02-2,78 (м, 2H), 2,57-2,39 (м, 1H), 2,27-2,11 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,68-1,52 (м, 2H), 1,48 (с, 3H), 1,38-1,25 (м, 2H), 1,00-0,90 (м, 2H).
D239	657,35	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 7,70 (с, 1H), 6,04 (д, J=9,4 Гц, 2H), 5,76-5,64 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,25 (с, 1H), 3,75-3,57 (м, 2H), 3,25-3,19 (м, 2H), 3,15-3,05 (м, 2H), 3,00-2,89 (м, 2H), 2,89-2,75 (м, 2H), 2,50-2,34 (м, 9H), 1,45-1,20 (м, 2H), 1,08-0,89 (м, 1H), 0,73-0,59 (м, 1H).
D240	794,50	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,29 (с, 1H, FA), 7,58 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,10 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,36-4,16 (м, 2H), 3,80 (с, 6H), 3,78-3,69 (м, 3H), 3,56-3,49 (м, 3H), 3,07 (с, 6H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,74-2,69 (м, 1H), 2,66-2,54 (м, 3H), 2,47-2,34 (м, 5H), 2,32-2,23 (м, 3H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,48-1,33 (м, 3H), 1,31-1,21 (м, 2H).
D241	879,50	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,15 (с, 1H, FA), 7,69 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,81 (с, 2H), 6,69 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,08 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,49 (т, J=12,3 Гц, 4H), 4,32 (д, J=16,7 Гц, 1H), 4,18 (д, J=16,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 9H), 3,60 (с, 4H), 3,52 (с, 4H), 3,11-3,05 (м, 4H), 2,95-2,84 (м, 2H), 2,65-2,56 (м, 2H), 2,47-2,34 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 4H), 1,72 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,48-1,20 (м, 6H).
D242	657,30	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,00 (с, 1H), 10,29 (с, 1H, ТФУ), 9,17 (с, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,24-6,99 (м, 2H), 6,80 (д, J=30,9 Гц, 3H), 5,33-5,02 (м, 2H), 4,81-4,55 (м, 2H), 4,55-4,13 (м, 6H), 4,00-3,82 (м, 9H), 3,02-2,85 (м, 1H), 2,63 (с, 1H), 2,44-2,31 (м, 1H), 2,08-1,93 (м, 1H).

D243	897,60	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,38 (с, 1H), 8,57 (с, FA, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,38 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,23-7,12 (м, 2H), 6,83 (с, 2H), 5,17 (дд, 1H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,67-4,60 (м, 1H), 4,50-4,36 (м, 2H), 4,23-4,07 (м, 2H), 3,95 (с, 6H), 3,68 (с, 3H), 3,07-2,75 (м, 7H), 2,66-2,40 (м, 6H), 2,29-2,12 (м, 3H), 2,03-1,83 (м, 4H), 1,77-1,49 (м, 6H), 1,14-1,03 (м, 4H).
D244	803,95	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 8,99 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,62-7,46 (м, 4H), 6,87 (с, 2H), 6,37 (с, 1H), 5,17 (дд, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,57-4,39 (м, 4H), 4,21 (т, J=7,6 Гц, 4H), 3,97 (с, 6H), 3,79 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,55-3,49 (м, 4H), 3,42-3,36 (м, 4H), 3,14-3,00 (м, 4H), 2,96-2,75 (м, 1H), 2,60-2,46 (м, 3H), 2,24-2,14 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,76-1,70 (м, 3H), 1,61-1,51 (м, 2H).
D245	804,10	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,10 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H, FA), 7,67-7,58 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,08 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,82 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,49-4,31 (м, 2H), 4,14-4,03 (м, 6H), 4,01-3,85 (м, 8H), 3,59 (с, 3H), 3,07 (с, 4H), 2,95-2,61 (м, 9H), 2,53-2,37 (м, 3H), 2,15 (дд, J=12,7, 4,9 Гц, 1H), 1,85 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,61-1,55 (м, 3H), 1,37 (к, J=12,5, 11,5 Гц, 2H).
D246	942,50	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,20 (с, 1H), 8,55 (с, FA, 1H), 7,48 (т, J=4,1 Гц, 2H), 7,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,64 (с, 1H), 5,16 (дд, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,83-4,72 (м, 1H), 4,51-4,32 (м, 4H), 3,97 (с, 6H), 3,78 (т, J=4,9 Гц, 4H), 3,68-3,49 (м, 9H), 3,21-3,04 (м, 2H), 3,02-2,75 (м, 5H), 2,72-2,42 (м, 5H), 2,42-2,26 (м, 1H), 2,24-2,00 (м, 3H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,81-1,45 (м, 6H).
D247	667,35	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,39 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,38 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,32-7,19 (м, 2H), 6,89 (с, 2H), 5,17 (дд, J=13,4, 5,2 Гц, 2H), 4,83-4,74 (м, 1H), 4,67 (д, J=15,1 Гц, 2H), 4,51-4,30 (м, 4H), 3,98 (д, J=16,9 Гц, 6H), 3,79-3,54 (м, 1H), 3,01-2,77 (м, 2H), 2,60-2,45 (м, 1H), 2,25-2,13 (м, 2H), 1,11 (д, J=8,9 Гц, 4H).

D248	839,40	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,19 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H, FA), 7,67-7,58 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,11-7,04 (м, 2H), 6,81 (с, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,50-4,31 (м, 6H), 4,05 (с, 2H), 3,95 (с, 1H), 3,92 (с, 7H), 3,62 (с, 3H), 3,13-2,99 (м, 4H), 2,95-2,73 (м, 8H), 2,68 (с, 2H), 2,56-2,37 (м, 1H), 2,25-2,08 (м, 1H), 1,85 (д, J=12,7 Гц, 2H), 1,61-1,55 (м, 3H), 1,45-1,28 (м, 2H).
D249	658,81	
D250	632,41	
D251	686,53	
D252	686,46	
D253	646,48	
D254	698,35	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,25 (с, 1H), 8,55 (с, 1H, FA), 7,58 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,83 (с, 1H), 5,16 (дд, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,60 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,52-4,37 (м, 3H), 4,00 (д, J=7,0 Гц, 9H), 3,89-3,85 (м, 2H), 3,64-3,59 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,81 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,59-2,44 (м, 1H), 2,23-2,16 (м, 1H), 1,62 (д, J=6,4 Гц, 6H).
D255	708,45	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,16 (с, 1H), 8,56 (с, 1H, FA), 7,51 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,35 (д, J=7,1 Гц, 2H), 6,88 (с, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,16 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,52-4,35 (м, 2H), 4,25 (шир. с, 2H), 3,97 (с, 6H), 3,68-3,54 (м, 4H), 3,45-3,37 (м, 2H), 3,14 (с, 7H), 3,03-2,73 (м, 2H), 2,59-2,43 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 1H), 1,63 (с, 6H).
D256	692,20	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,09 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,67-7,37 (м, 2H), 7,21 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,85 (с, 2H), 6,18 (с, 1H), 5,15 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,55-4,26 (м, 7H), 4,15-4,00 (м, 6H), 3,94 (с, 6H), 3,58 (д, J=1,3 Гц, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,85-2,73 (м, 1H), 2,55-2,29 (м, 3H), 2,25-2,12 (м, 1H).

D257	637,15	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 6,94 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 6,52 (д, J=0,8 Гц, 1H), 5,15 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,55-4,33 (м, 5H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,80 (с, 6H), 3,58 (с, 3H), 3,12 (с, 6H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,85-2,76 (м, 1H), 2,57-2,44 (м, 1H), 2,24-2,13 (м, 1H).
D258	818,42	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,21 (с, 1H, соль FA), 7,72 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,70 (с, 2H), 5,10 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,33-4,20 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,79 (с, 6H), 3,75 (д, J=12,1 Гц, 3H), 3,53 (с, 4H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,75-2,65 (м, 2H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,48-2,43 (м, 3H), 2,43-2,30 (м, 8H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 6H), 1,52-1,40 (м, 3H), 1,35-1,22 (м, 2H).
D259	815,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,01 (с, 1H), 8,26 (с, 1H, FA), 7,58 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,77 (с, 2H), 6,72-6,65 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 5,12 (дд, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,35-4,13 (м, 2H), 4,04-3,94 (м, 6H), 3,84 (с, 6H), 3,78-3,69 (м, 2H), 3,57 (с, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,41-3,34 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,80-2,65 (м, 2H), 2,51-2,45 (м, 2H), 2,42-2,23 (м, 7H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,76-1,69 (м, 4H).
D260	695,35	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,26 (с, 1H), 8,56 (с, 0,49H, FA), 7,57 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,83 (д, J=5,9 Гц, 3H), 5,16 (дд, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,46-4,39 (м, 2H), 4,28-4,11 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,96 (с, 6H), 3,65 (с, 4H), 3,42-3,36 (м, 2H), 3,30-3,18 (м, 3H), 2,95-2,89 (м, 1H), 2,83-2,77 (м, 1H), 2,54-2,47 (м, 1H), 2,22-2,16 (м, 1H), 1,62 (с, 6H).
D261	879,35	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,20 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 3H), 6,78 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,15 (дд, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,53-4,28 (м, 6H), 4,26 (с, 2H), 3,96 (с, 7H), 3,67 (с, 4H), 3,62 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,95 (д, J=12,0 Гц, 3H), 2,48 (с, 5H), 2,30 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,17 (дд, J=8,3, 3,6 Гц, 1H), 2,00 (д, J=14,1 Гц, 2H), 1,90 (с, 5H), 1,49 (с, 2H).

D262	634,30	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,34-7,25 (м, 3H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,00-6,92 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,40-4,15 (м, 2H), 4,03-3,81 (м, 3H), 3,46 (с, 3H), 3,06 (с, 6H), 2,99-2,85 (м, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,70-2,58 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,97-1,80 (м, 2H), 1,75 (д, J=12,0 Гц, 2H).
D263	672,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 с каплей D2O) δ 9,28 (с, 1H), 8,22 (с, 1H, FA), 7,78 (с, 1H), 7,69-7,59 (м, 3H), 7,40 (с, 1H), 6,74 (с, 2H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,51-4,32 (м, 2H), 3,83 (с, 6H), 3,63 (с, 2H), 3,56 (с, 6H), 3,20 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,28-2,19 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 0,98 (т, J=6,1 Гц, 4H).
D264	730,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,70 (с, 1H, соль ТФУ), 7,59 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (с, 2H), 6,75-6,67 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 5,08 (дд, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,31 (с, 1H), 4,20 (д, J=16,7 Гц, 1H), 4,01 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,93 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,45-3,34 (м, 2H), 3,33-3,15 (м, 2H), 2,88-2,75 (м, 3H), 2,66-2,54 (м, 1H), 2,44-2,30 (м, 3H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,08-1,94 (м, 3H), 1,22 (т, J=7,4 Гц, 3H).
D265	665,30	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,55-6,49 (м, 1H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39-4,19 (м, 2H), 3,89-3,83 (м, 2H), 3,81 (с, 6H), 3,48 (с, 3H), 3,45-3,37 (м, 2H), 3,08 (с, 6H), 2,99-2,86 (м, 1H), 2,82-2,70 (м, 2H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,47-2,35 (м, 2H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,61-1,53 (м, 2H).
D266	707,20	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,48 (с, 1H), 8,55 (с, 1H, FA), 7,85-7,69 (м, 2H), 7,34 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,08-6,93 (м, 2H), 6,86 (с, 2H), 5,24-5,06 (м, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,63 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,46-4,26 (м, 2H), 3,92-3,83 (м, 6H), 3,76-3,69 (м, 4H), 3,65 (д, J=20,3 Гц, 3H), 3,56-3,46 (м, 2H), 3,29-3,17 (м, 2H), 2,97-2,73 (м, 2H), 2,60-2,41 (м, 1H), 2,39-2,12 (м, 3H), 2,03-1,85 (м, 2H).

D267	675,35	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,13 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,52 (0,3H, FA), 7,77 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 5,22-5,11 (м, 1H), 4,48 (д, J=3,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,16-1,09 (м, 2H), 3,96 (с, 6H), 3,87 (с, 2H), 3,73-3,63 (ms, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,08 (с, 6H), 3,01-2,88 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,58-2,44 (м, 1H), 2,28-2,19 (м, 1H).
D268	694,35	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,15 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,48 (с, 0,2H, FA), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,19 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,90-6,83 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,10 (дд, J=12,5, 5,4 Гц, 1H), 4,38-4,17 (м, 4H), 4,08-3,77 (м, 8H), 3,67-3,54 (м, 3H), 3,22-2,96 (м, 9H), 2,95-2,67 (м, 4H), 2,16-2,07 (м, 1H).
D269	700,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,01 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,71-7,53 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 6,78 (с, 2H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,54-4,27 (м, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,79-3,67 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,02-2,82 (м, 3H), 2,81-2,66 (м, 1H), 2,66-2,53 (м, 1H), 2,47-2,16 (м, 4H), 2,08-1,83 (м, 3H), 1,80-1,57 (м, 2H), 1,09-0,89 (м, 4H).
D270	615,25	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,05 (д, J=1,4 Гц, 2H), 7,57 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,92 (с, 2H), 6,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,22 (дд, J=12,0, 5,1 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,99 (с, 6H), 3,69-3,50 (м, 7H), 3,50-3,38 (м, 2H), 3,20 (с, 6H), 3,13-2,99 (м, 2H), 2,90-2,79 (м, 2H), 2,73-2,55 (м, 1H), 2,42-2,29 (м, 1H).
D271	672,35	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,35 (с, 1H), 8,53 (с, 1H, FA), 7,76 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 2H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,33 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,81 (с, 2H), 5,19-5,10 (м, 1H), 4,53-4,38 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,10 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,93 (с, 6H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,77-3,67 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 1H), 2,55-2,40 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,03 (д, J=6,5 Гц, 4H).

D272	714,30	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,15 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 7,94-7,78 (м, 4H), 7,41 (с, 1H), 6,81 (с, 2H), 5,16 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,87 (с, 8H), 3,57 (с, 4H), 3,02 (с, 2H), 2,96-2,78 (м, 3H), 2,67-2,55 (м, 2H), 2,21 (дд, J=9,0, 4,1 Гц, 1H), 2,11-1,95 (м, 3H), 1,79 (с, 2H), 1,05-0,94 (м, 4H).
D273	717,20	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,10 (дд, J=9,6, 0,7 Гц, 1H), 7,93-7,80 (м, 3H), 7,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,57 (с, 1H), 5,14 (ддд, J=17,9, 12,7, 5,5 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,00 (д, J=2,0 Гц, 6H), 3,60 (д, J=2,2 Гц, 5H), 3,51-3,40 (м, 1H), 3,31-3,18 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,93-2,63 (м, 3H), 2,37 (д, J=13,9 Гц, 1H), 2,25-1,93 (м, 4H).
D274	582,30	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,01 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 7,68-7,57 (м, 3H), 7,57-7,50 (м, 1H), 6,89 (с, 2H), 6,59 (с, 1H), 5,14 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,51 (д, J=17,2 Гц, 1H), 4,36 (д, J=17,2 Гц, 1H), 3,74 (с, 6H), 3,50 (с, 3H), 3,10 (с, 6H), 3,01-2,87 (м, 1H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,48-2,37 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H).
D275	686,20	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,16 (с, 1H), 10,15 (д, 1H, ТФУ), 9,29 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,3 Гц, 3H), 7,81 (с, 1H), 7,38 (д, J=11,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J=3,5 Гц, 2H), 5,17 (дд, J=12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,48 (с, 4H), 4,22 (д, J=41,8 Гц, 2H), 3,92 (с, 6H), 3,57 (д, J=1,9 Гц, 3H), 2,88 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,71-2,54 (м, 2H), 2,32-2,02 (м, 3H), 0,99 (д, J=8,2 Гц, 4H).
D276	711,20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,96 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,09 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,37-4,15 (м, 2H), 3,91 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 6H), 3,53 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,15 (д, J=10,9 Гц, 2H), 3,07 (с, 6H), 3,04-2,98 (м, 2H), 2,96-2,84 (м, 3H), 2,69-2,54 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,04-1,92 (м, 1H), 1,22 (д, J=6,1 Гц, 6H).

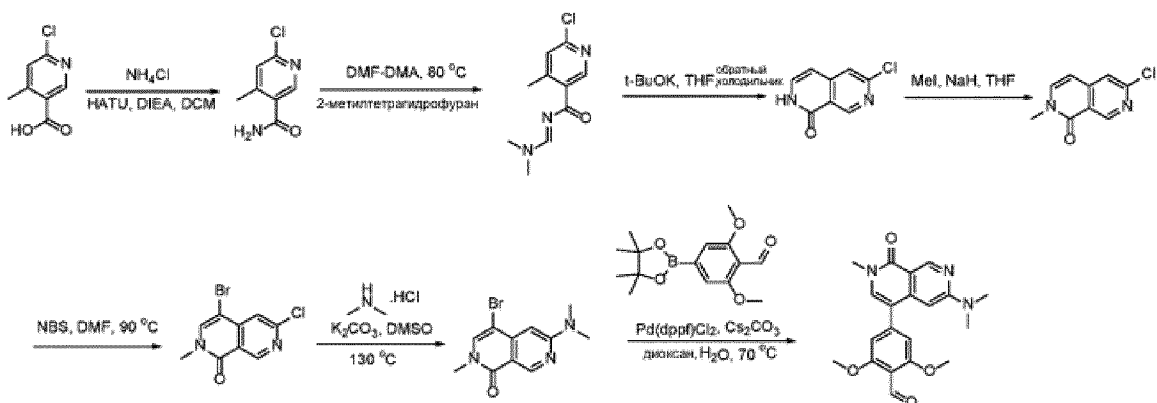
D277	625,20	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,93 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,79 (с, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,03 (дд, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,35-4,15 (м, 2H), 3,85 (с, 6H), 3,46 (с, 3H), 3,06 (с, 6H), 2,98 (с, 3H), 2,92 -2,80 (м, 1H), 2,66 -2,55 (м, 1H), 2,41 - 2,32 (м, 1H), 2,02 -1. 90(м, 1H).
D278	756,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,97 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,10 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,49 (т, J=12,3 Гц, 4H), 4,41-4,12 (м, 2H), 3,83 (с, 6H), 3,58 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,02 (д, J=23,7 Гц, 5H), 2,63 (с, 3H), 2,46-2,24 (м, 1H), 2,10-1,91 (м, 1H), 1,25 (с, 6H).
D279	694,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,97 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,13 (с, 0,2H, FA), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,28 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,20-5,03 (м, 1H), 4,41-4,15 (м, 2H), 3,85 (д, J=11,8 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,51 (с, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,01 (с, 6H), 5,23-4,94 (м, 1H), 2,82-2,68 (м, 5H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 1,81 (с, 4H).
D280	679,30	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,47 (с, 2H), 6,76 (с, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,10 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,39 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,26 (д, J=17,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 6H), 3,70 (д, J=11,9 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,08 (с, 6H), 3,03-2,83 (м, 3H), 2,65-2,56 (м, 3H), 2,47-2,32 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,82 (с, 1H), 1,72 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,54-1,47 (м, 2H).
D281	695,50	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,27 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,39 (д, J=9,7 Гц, 2H), 6,89 (с, 2H), 6,83 (с, 1H), 5,17 (дд, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,63 (д, J=20,8 Гц, 1H), 4,57-4,38 (м, 3H), 4,01 (д, J=5,1 Гц, 10H), 3,96-3,85 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,60-3,44 (м, 1H), 2,99-2,87 (м, 1H), 2,86-2,75 (м, 1H), 2,59-2,45 (м, 1H), 2,25-2,13 (м, 1H), 1,74-1,51 (м, 7H).

D282	628,40	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,90 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,14 (0,4 H, FA), 7,74 (с, 1H), 7,08 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,79-6,72 (м, 3H), 6,56-6,49 (м, 2H), 6,46-6,40 (м, 1H), 5,18 (дд, J=10,5, 5,2 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,82 (с, 6H), 3,64 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,15-3,04 (м, 4H), 2,75-2,55 (м, 6H), 2,24-2,02 (м, 2H).
D283	845,3	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,04 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 2H), 6,81 (с, 2H), 5,18 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,44 (д, J=5,3 Гц, 4H), 3,95 (с, 6H), 3,68 (с, 5H), 3,58 (с, 4H), 3,43 (с, 1H), 3,22 (м, J=12,3 Гц, 2H), 3,10 (д, J=6,6 Гц, 3H), 3,03 (с, 1H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,83 (с, 1H), 2,52 (м, J=12,9, 4,9 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,21 (с, 1H), 2,10 (д, J=14,3 Гц, 8H), 1,74 (т, J=12,9 Гц, 2H).
D284	843,4	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,22 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,28-7,07 (м, 3H), 6,84-6,67 (м, 3H), 6,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,15 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 4,55-4,34 (м, 4H), 3,92 (с, 6H), 3,70 (т, J=7,3 Гц, 4H), 3,61-3,48 (м, 5H), 3,22-3,04 (м, 2H), 2,97-2,44 (м, 11H), 2,27-1,75 (м, 12H), 1,74-1,42 (м, 2H).
D285	788,6	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,85-8,50 (м, FA, 1H), 8,31 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=18,8, 8,6 Гц, 2H), 7,18 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,32 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,14 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,45-4,33 (м, 2H), 4,31-4,22 (м, 2H), 4,06-3,95 (м, 2H), 3,93 (с, 6H), 3,68 (с, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,99-2,85 (м, 1H), 2,85-2,72 (м, 3H), 2,70 (с, 6H), 2,60-2,43 (м, 5H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 4H).
D286	845,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,00 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20-7,11 (м, 4H), 5,13-5,07 (м, 1H), 4,90-4,85 (м, 1H), 4,38 (д, J=17,0 Гц, 1H), 4,34-4,07 (м, 7H), 3,91 (с, 6H), 3,54 (с, 3H), 3,19 (с, 2H), 2,97-2,76 (м, 7H), 2,60 (д, J=15,7 Гц, 2H), 2,40-2,27 (м, 5H), 2,02-1,83 (м, 11H), 1,50 (к, J=12,2 Гц, 2H).

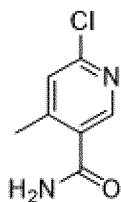
D287	806	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,00 (с, 1H), 8,01 (дд, J=9,5, 2,8 Гц, 1H), 7,74 (м, J=9,1, 5,3 Гц, 1H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,50 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,20-7,02 (м, 2H), 6,82 (с, 2H), 5,11 (м, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,93-4,75 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,61 (с, 3H), 3,29 (с, 2H), 3,01-2,81 (м, 3H), 2,78-2,56 (м, 2H), 2,49-2,25 (м, 7H), 2,10-1,93 (м, 1H), 1,73 (м, J=48,1 Гц, 10H), 1,43-1,22 (м, 3H).
D288	666,25	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,25 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 7,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,78 (м, 3H), 5,17 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,51 (д, J=5,0 Гц, 2H), 4,37-4,24 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,97 (с, 6H), 3,65 (с, 3H), 3,57 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,16-2,97 (м, 3H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,86-2,75 (м, 1H), 2,51 (кд, J=13,1, 4,7 Гц, 1H), 2,27-2,15 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 4H).
D289	804,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,97 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=5,4 Гц, 3H), 6,69 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,08 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,36-4,12 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 3,85 (с, 6H), 3,59 (с, 4H), 3,55 (с, 3H), 3,19-3,15 (м, 2H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,42-2,33 (м, 2H), 2,37 (с, 4H), 2,17 (с, 2H), 1,99 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,82-1,67 (м, 7H), 1,42-1,07 (м, 2H).
D290	720,40	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d4) δ 9,10 (с, 1H), 8,51 (с, 0,2H, FA), 7,46 (д, J=11,0 Гц, 2H), 7,31 (д, J=9,3 Гц, 2H), 6,80 (с, 2H), 6,23 (с, 1H), 5,21-5,09 (м, 1H), 4,51-4,33 (м, 2H), 4,14-4,03 (м, 4H), 3,93 (с, 8H), 3,59 (с, 3H), 3,20-3,14 (м, 5H), 2,96-2,70 (м, 3H), 2,56-2,37 (м, 3H), 2,24-2,13 (м, 1H), 1,49 (с, 6H).
D291	865,50	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,98 (с, 1H), 9,46 (д, J=40,5 Гц, 1H, ТФУ), 9,11 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 6,90 (с, 2H), 6,74-6,67 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,08 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,50 (т, J=12,3 Гц, 4H), 4,33 (д, J=16,6 Гц, 1H), 4,26-4,16 (м, 3H), 3,91 (с, 6H), 3,71 (дд, J=30,9, 7,8 Гц, 4H), 3,53 (с, 3H), 3,47 (д, J=12,9 Гц, 3H), 3,22 (с, 1H), 3,01 (с, 6H), 2,60 (д, J=17,1 Гц, 1H), 2,39 (дд, J=13,1, 4,5 Гц, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,12 (д, J=12,9 Гц, 3H), 1,97 (т, J=16,1 Гц, 5H), 1,83 (с, 0H), 1,59-1,48 (м, 2H).

D292	875,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,99 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,18 (с, 2H, FA), 7,87 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,77 (с, 2H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,84 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,42-4,19 (м, 2H), 3,83 (с, 7H), 3,67 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 2,97-2,88 (м, 3H), 2,60 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,41-2,27 (м, 4H), 2,21 (д, J=14,0 Гц, 3H), 2,10 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,00 (д, J=12,9 Гц, 1H), 1,78 (с, 2H), 1,60 (д, J=27,7 Гц, 6H), 1,49 (с, 1H), 1,29 (с, 6H), 1,12 (т, J=12,9 Гц, 2H).
D293	681,40	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,97 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 1H), 7,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,74 (с, 2H), 5,10 (дд, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,40-4,13 (м, 2H), 4,09-3,98 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,83 (с, 6H), 3,64-3,46 (м, 5H), 3,00-2,68 (м, 4H), 2,67-2,53 (м, 3H), 2,46-2,25 (м, 2H), 2,07-1,90 (м, 1H), 1,30 (д, J=5,0 Гц, 3H).
D294	677,45	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,91 (с, 1H), 7,95 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,18 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,63-4,47 (м, 2H), 4,24 (т, J=7,6 Гц, 4H), 3,89 (с, 6H), 3,87-3,73 (м, 3H), 3,63 (т, J=12,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,99-2,74 (м, 4H), 2,60-2,44 (м, 3H), 2,21 (ддд, J=9,7, 5,3, 2,7 Гц, 1H), 1,86 (д, J=13,8 Гц, 2H).
D295	652,40	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,23 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,74 (с, 2H), 5,19 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,67-4,49 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,90 (с, 6H), 3,88-3,76 (м, 5H), 3,62 (с, 3H), 3,03-2,86 (м, 3H), 2,80 (ддд, J=17,5, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 2,53 (кд, J=13,2, 4,7 Гц, 1H), 2,21 (ддд, J=10,9, 5,4, 3,0 Гц, 1H), 1,95 (д, J=13,5 Гц, 2H).

Пример 45 - Получение 4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида

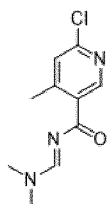


Стадия 1: Получение 6-хлор-4-метилпиридин-3-карбоксамида



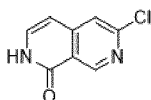
К перемешиваемой смеси 6-хлор-4-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (20,00 г, 116,564 ммоль, 1,00 эквивалент) и NH_4Cl (62,35 г, 1,17 моль, 10,00 эквивалент) в ДХМ (400 мл) добавляли DIEA (22,60 г, 174,846 ммоль, 3,00 эквивалента). После перемешивания в течение 5 мин порциями добавляли HATU (66,48 г, 174,846 ммоль, 1,50 эквивалента). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EtOAc от 1/1 до 3/2 с получением 6-хлор-4-метилпиридин-3-карбоксамида (18,30 г, 61,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 171.

Стадия 2: Получение 6-хлор-N-[(1E)-(диметиламино)метилен]-4-метилпиридин-3-карбоксамида



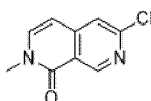
К перемешиваемой смеси 6-хлор-4-метилпиридин-3-карбоксамида (18,30 г, 107,268 ммоль, 1,00 эквивалент) и в 2-метилтетрагидрофуране (100 мл) добавляли ДМФА-DMA (19,17 г, 160,903 ммоль, 1,50 эквивалент) при 80°C в атмосфере азота и перемешивали в течение дополнительного 1 часа. Затем смесь охлаждали и концентрировали с получением 6-хлор-N-[(1E)-(диметиламино)метилен]-4-метилпиридин-3-карбоксамида (26,3 г, 91,3%) в виде неочищенного желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.

Стадия 3: Получение 6-хлор-2H-2,7-нафтиридин-1-она



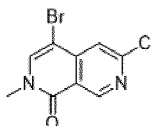
К перемешиваемой смеси 6-хлор-N-[(1E)-(диметиламино)метилен]-4-метилпиридин-3-карбоксамида (26,30 г) в ТГФ (170,00 мл) добавляли t-BuOK (174,00 мл, 1 моль/л в ТГФ), полученный раствор перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении, неочищенное твердое вещество промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл) и собирали с получением 6-хлор-2H-2,7-нафтиридин-1-она (14,1 г, 67,0%) в виде розового твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 181.

Стадия 4: Получение 6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она



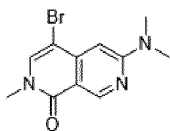
К перемешиваемой смеси 6-хлор-2H-2,7-нафтиридин-1-она (14,10 г, 78,077 ммоль, 1,00 эквивалент) в безводной ТГФ (280,00 мл) добавляли NaNH (9,37 г, 234,232 ммоль, 3,00 эквивалента, 60%) порциями при 0 °C. Через 10 мин к указанной смеси добавляли MeI (33,25 г, 234,232 ммоль, 3,00 эквивалента) при 0 °C, смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин при 0 градусов. Затем смесь оставляли перемешиваться в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество суспендировали с водой (100 мл), и твердое вещество фильтровали и собирали с получением 6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (14,6 г, 94,1%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 195.

Стадия 5: Получение 4-бром-6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она



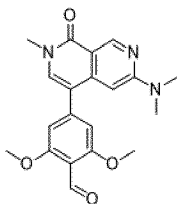
К перемешиваемой смеси 6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (8,00 г, 41,106 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДМФА (160,00 мл) добавляли NBS (8,78 г, 49,327 ммоль, 1,20 эквивалент), полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °C. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли ДХМ (150 мл), и промывали водой (3×100 мл), органические слои сушили и концентрировали. Затем остаток суспендировали с EtOAc (20 мл), суспензию фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали EtOAc (20 мл) с получением 4-бром-6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (6,32 г, 55,7%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 273.

Стадия 6: Получение 4-бром-6-(диметиламино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она



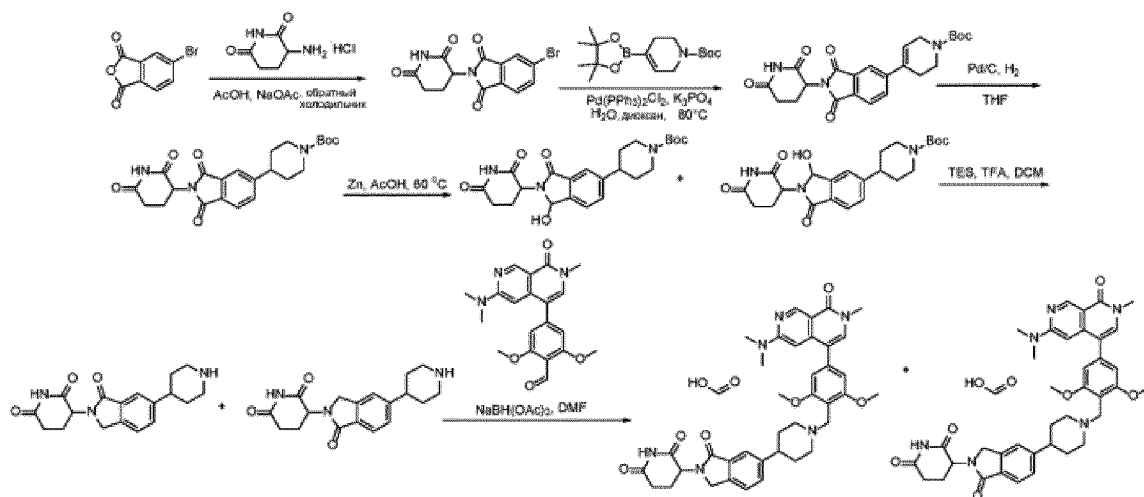
Перемешиваемую смесь 4-бром-6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (6,00 г, 21,937 ммоль, 1,00 эквивалент), диметиламина гидрохлорида (5,37 г, 65,811 ммоль, 3,00 эквивалент) и K_2CO_3 (15,16 г, 109,685 ммоль, 5,00 эквивалент) в ДМСО (60,00 мл) нагревали при 130°C в атмосфере азота. Через 3 ч полученную смесь охлаждали и разбавляли водой (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (3×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-6-(диметиламино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (5,91 г, 93,6%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ 282.

Стадия 7: Получение (4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида

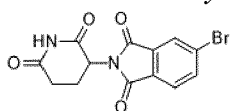


К перемешиваемой смеси 4-бром-6-(диметиламино)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (5,70 г, 20,203 ммоль, 1,00 эквивалент) и 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (8,26 г, 28,284 ммоль, 1,40 эквивалент) в диоксане (100,00 мл) и H_2O (10,00 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1,65 г, 2,020 ммоль, 0,10 эквивалента) и CS_2CO_3 (13,16 г, 40,405 ммоль, 2,00 эквивалента), затем смесь оставляли перемешиваться в течение 4 ч при 70°C в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении, остаток суспендировали в воде (100 мл) и фильтровали, осадок собирали на фильтре. И данное твердое вещество дополнительно суспендировали в MeOH (100 мл) и фильтровали, твердое вещество собирали с получением продукта с получением 4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (6,10 г, 77,6%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ 368.

Пример 46 - Получение 3-(6-(1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола, муравьиная кислота; и 3-(5-(1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола, муравьиная кислота

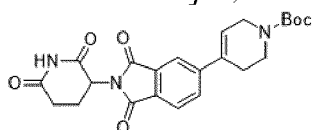


Стадия 1: Получение 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона.



К перемешиваемому раствору 5-бром-2-бензофуран-1,3-диона (10,00 г, 44,050 ммоль, 1,00 эквивалент), NaOAc (7,23 мг, 88,134 ммоль, 2,00 эквивалента) и 3-аминопиперидин-2,6-дион (11,29 г, 88,113 ммоль, 2,00 эквивалента) в AcOH (80,00 мл) при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при 115 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали петролевым эфиром/EtOAc (10:1) с получением 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (13,6 г, 91,6%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 337$.

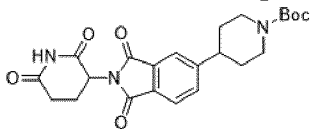
Стадия 2: Получение трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (3,00 г, 8,899 ммоль, 1,00 эквивалент), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (3,30 г, 10,672 ммоль, 1,20 эквивалента), K_3PO_4 (5,67 г, 26,712 ммоль, 3,00 эквивалента) в диоксане (20,00 мл) и H_2O (4,00 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,62 г, 0,883 ммоль, 0,10 эквивалента) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EtOAc (8/1) с получением трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (0,8 г, 20,5%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС

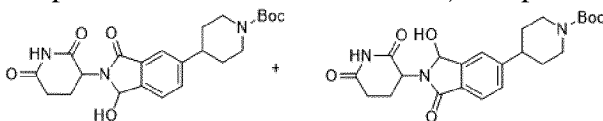
(ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 440$.

Стадия 3: Получение трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата



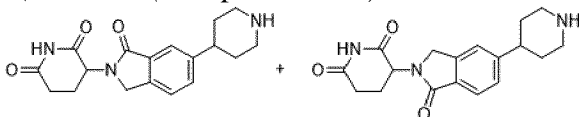
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (0,80 г) в ТГФ (20,00 мл) добавляли 10% Pd/C (500,0 мг) в атмосфере азота в 100 мл круглодонной колбе. Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода с использованием баллона с водородом, фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к образованию трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,73 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 442$.

Стадия 4: Получение трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата; трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,73 г, 16,55 ммоль, 1,00 эквивалент) и Zn (1,08 г, 1,65 ммоль, 10,00 эквивалент) в AcOH (10,00 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EtOAc (2:1) с получением трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата; трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,546 г, 74,8%, смесь двух региоизомеров) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 444$.

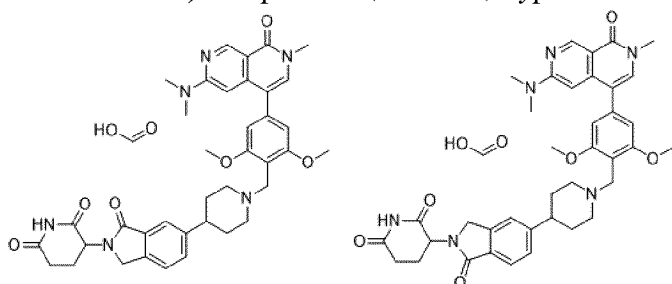
Стадия 5: Получение 3-(1-оксо-6-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; 3-(1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата; трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (смесь двух региоизомеров, 573,00 мг, 1,00 эквивалент) и ТФУ (3,00 мл) в ДХМ (9,00 мл)

добавляли TES (450,7 мг, 3,876 ммоль, 3,00 эквивалента) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Ее использовали непосредственно без дополнительной очистки с получением 3-(1-оксо-6-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона; 3-(1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (200 мг, 36,6% смесь двух региоизомеров) в виде белого масла с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 328.

Стадия 6: Получение 3-(6-(1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона, муравьиная кислота; и 3-(5-(1-(4-(6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона, муравьиная кислота



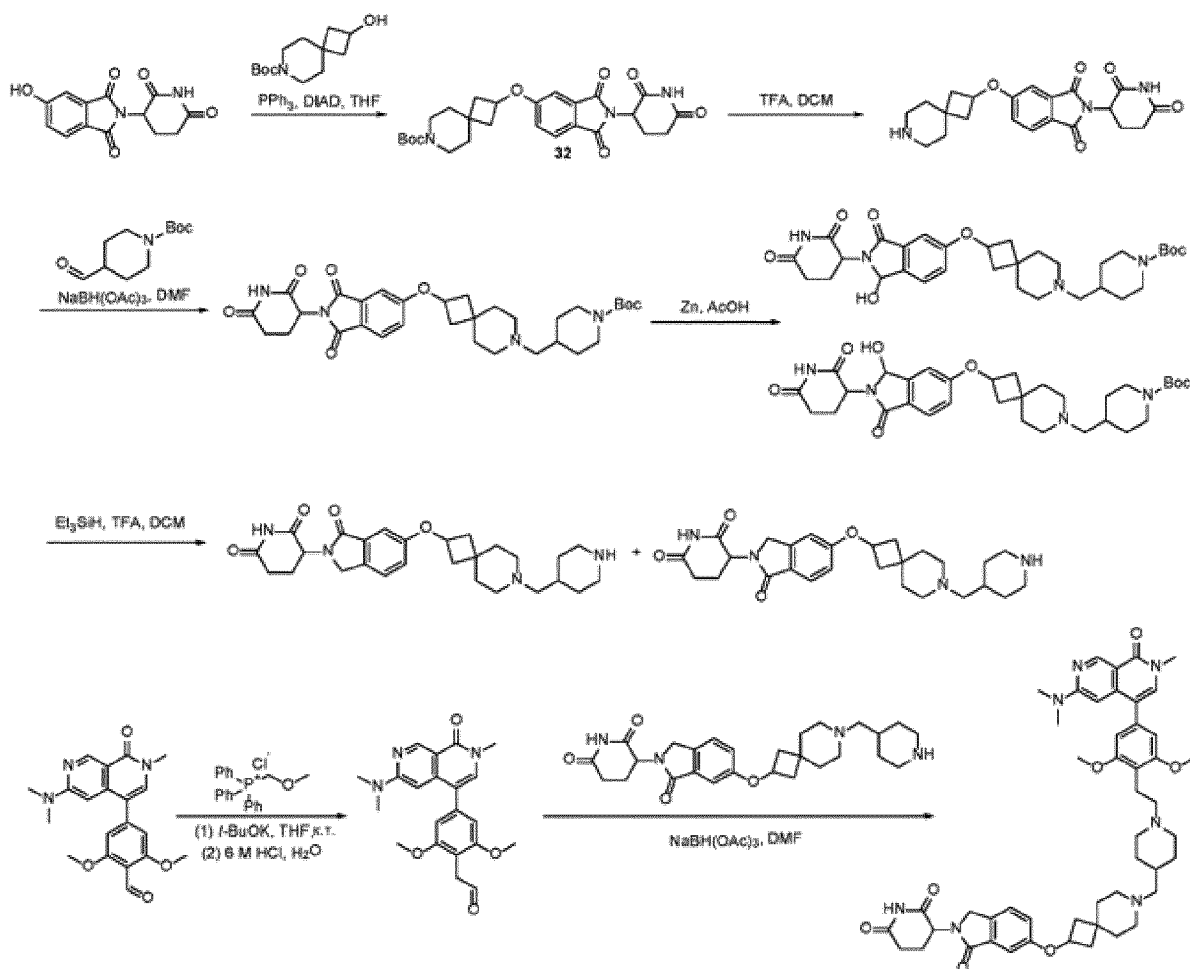
К перемешиваемому раствору 3-[1-оксо-6-(пиперидин-4-ил)-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (165,0 мг, 0,504 ммоль, 1,00 эквивалент) и 3-(1-оксо-6-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона; 3-(1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (смесь двух региоизомеров, 222,2 мг, 0,605 ммоль, 1,20 эквивалент) в ДМФА (4,00 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (427,3 мг, 2,016 ммоль, 4,00 эквивалент) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, CH_3CN в воде (0,05% FA), градиент от 0% до 50% за 30 мин; детектор, УФ 254 нм. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, Sunfire Prep C18 OBD Колонка, 10 мкм, 19*250 мм; подвижная фаза, вода (0,05% FA) и CH_3CN (от 15% до 22% CH_3CN за 15 мин); Детектор, УФ 254 нм. Это приводило к образованию 3-[6-[1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона; муравьиная кислота (52,5 мг, 26,3%), в виде белого твердого вещества и 3-[5-[1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона; муравьиная кислота (68,4 мг, 34,2%), в виде желтого твердого вещества.

Для 3-[6-[1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона; муравьиная кислота: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,20 (с, 1H, FA), 7,58 (д, $J=14,5$ Гц, 2H), 7,52 (с, 2H), 6,79 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,10 (дд, $J=13,4, 5,1$ Гц,

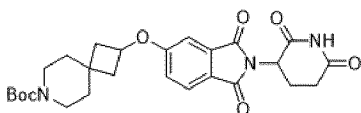
1H), 4,41 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J=17,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 6H), 3,68 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,08-3,05 (м, 8H), 2,91-2,89 (м, 1H), 2,66-2,56 (м, 2H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,30 (т, J=11,3 Гц, 2H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,88-1,57 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 679,32.

Для 3-[5-[1-([4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона; муравьиная кислота: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,15 (с, 1H, FA), 7,69 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,44 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,31 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,90 (с, 6H), 3,49 (с, 3H), 3,31 (д, J=11,7 Гц, 2H), 3,09 (с, 6H), 2,99-2,71 (м, 4H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,47-2,33 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,92 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 679,32.

Пример 47 - Получение 3-[6-[(7-[[1-(2-[4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]этил)пиперидин-4-ил]метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона бис(трифторуксусная кислота)

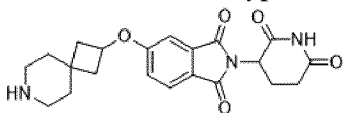


Стадия 1: Получение трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



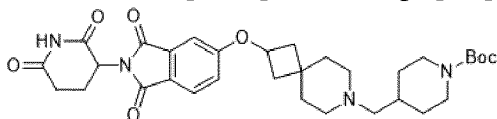
К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (1,37 г, 4,996 ммоль, 1,00 эквивалент) и трет-бутил-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,81 г, 7,494 ммоль, 1,5 эквивалент) в ТГФ (30,00 мл) добавляли PPh_3 (1,97 г, 7,494 ммоль, 1,5 эквивалента). К указанной выше смеси добавляли DIAD (1,52 г, 7,494 ммоль, 1,5 эквивалент) по каплям в течение 10 мин при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, FA в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор, УФ 254 нм. Это приводило к образованию трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,964 г, 79,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 498.

Стадия 2: Получение 5-[7-азаспиро[3.5]нонан-2-илокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона; муравьиная кислота



К раствору трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,96 г, 3,939 ммоль) в ДХМ (10,00 мл) добавляли ТФУ (10,00 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 5-[7-азаспиро[3.5]нонан-2-илокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона; муравьиная кислота, который использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.

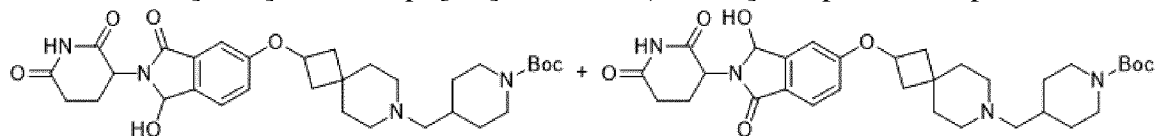
Стадия 3: Получение трет-бутил-4-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 5-[7-азаспиро[3.5]нонан-2-илокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (2,65 г, 6,668 ммоль, 1,00 эквивалент) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1,42 г, 6,668 ммоль, 1 эквивалент) в ДМФА (30,00 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,24 г, 20,003 ммоль, 3 эквивалента) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к

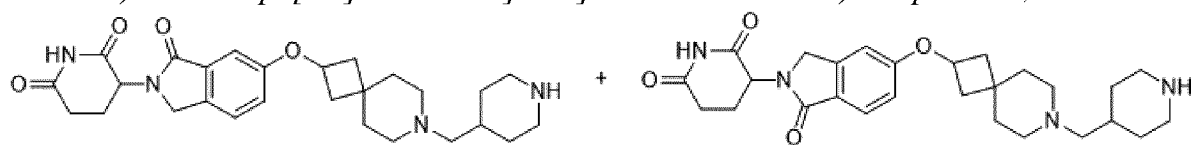
образованию трет-бутил-4-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (3,11 г, 78,4%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 595$.

Стадия 4: Получение трет-бутил-4-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-гидрокси-3-оксо-1Н-изоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата



К раствору трет-бутил-4-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 5,044 ммоль, 1,00 эквивалент) в AcOH (60,00 мл) добавляли Zn (3,30 г, 50,445 ммоль, 10 эквивалентов) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 60 °С. Полученную смесь фильтровали, и фильтр-прессную лепешку промывали MeCN (3×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, FA в воде, градиент от 0% до 100% за 35 мин; детектор, УФ 254 нм. Это приводило к образованию смеси трет-бутил-4-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-гидрокси-3-оксо-1Н-изоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (смесь, 1,6 г, 53,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 597$.

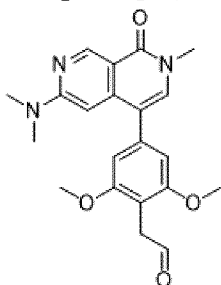
Стадия 5: Получение 3-(1-оксо-6-[[7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси]-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона и 3-(1-оксо-5-[[7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси]-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона.



К раствору смеси трет-бутил-4-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-гидрокси-3-оксо-1Н-изоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (2,40 г, 4,022 ммоль, 1,00 эквивалент) и трет-бутил-4-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата) в ДХМ (50,00 мл) добавляли ТФУ (5,00 мл, 67,315 ммоль, 16,74 эквивалентов) и Et₃SiH (4,68 г, 40,220 ммоль, 10 эквивалентов) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной флэш-хроматографии в следующих

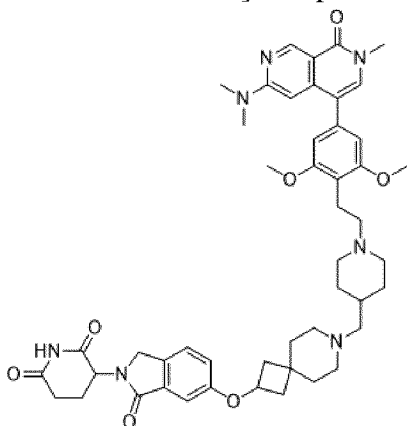
условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, ТФУ в воде, градиент от 0% до 10% за 45 мин; детектор, УФ 254 нм. Это приводило к образованию 3-(1-оксо-6-[[7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси]-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (600 мг, 31,0%) и 3-(1-оксо-5-[[7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси]-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1,2 г, 62,1%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=481$.

Стадия 6: 2-[4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]ацетальдегид



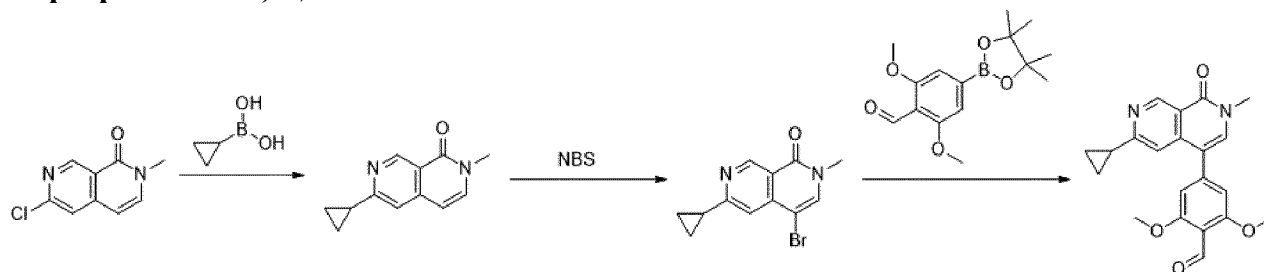
К перемешиваемой смеси 4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенальдегида (150,0 мг, 0,408 ммоль, 1,00 эквивалент) и (метоксиметил)трифенилфосфания хлорида (559,8 мг, 1,633 ммоль, 4 эквивалента) в ТГФ (5,0 мл) добавляли *t*-BuOK (183,2 мг, 1,633 ммоль, 4 эквивалента). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. К указанной выше смеси по каплям добавляли HCl (6М, 0,5 мл, 0,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной колонкой в следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, АСН в воде, градиент от 10% до 80% за 15 мин; детектор, УФ 254 нм. Это приводило к образованию 2-[4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]ацетальдегида (160 мг, 95,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=382$.

Стадия 7: 3-[6-[(7-[[1-(2-[4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]этил)пиперидин-4-ил]метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион, бис(трифторуксусная кислота).

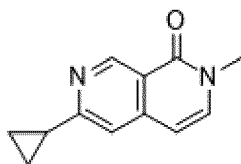


К перемешиваемому раствору 2-[4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]ацетальдегида (150,0 мг, 0,393 ммоль, 1,00 эквивалент) и 3-(1-оксо-6-[[7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси]-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (189,0 мг, 0,393 ммоль, 1 эквивалент) в ДМФА (2,0 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (250,0 мг, 1,180 ммоль, 3 эквивалента). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Неочищенную реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФУ), Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 8 В до 25 В за 15 мин; 254/220 нм; RT1: 12,28 мин) с получением 3-[6-[(7-[[1-(2-[4-[6-(диметиламино)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил)этил]пиперидин-4-ил]метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона; бис(трифторуксусная кислота) (101,2 мг, 30,4%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 9,49 (д, $J=109,5$ Гц, 2H, соль ТФУ), 9,04 (с, 1H), 7,57-7,48 (м, 2H), 7,18-7,09 (м, 2H), 6,81 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,11 (дд, $J=13,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,89 (п, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 4,28-4,22 (м, 2H), 3,85 (с, 6H), 3,68 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,40 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,33-3,18 (м, 1H), 3,08 (с, 6H), 3,06-2,84 (м, 9H), 2,65-2,56 (м, 2H), 2,46-2,36 (м, 2H), 2,14-1,93 (м, 6H), 1,92-1,79 (м, 5H), 1,46 (к, $J=12,2$ Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=846,25$.

Пример 48 - Получение 4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида



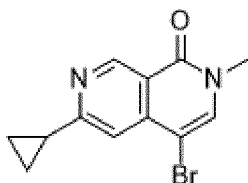
Стадия 1: Получение 6-циклопропил-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она.



К перемешиваемому раствору 6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (500,00 мг, 2,569 ммоль, 1,00 эквивалент) и циклопропилбороновой кислоты (441,37 мг, 5,138 ммоль, 2 эквивалента) в толуоле (20,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли трициклогексилфосфан (144,09 мг, 0,514 ммоль, 0,20 эквивалента), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (57,68 мг, 0,257 ммоль, 0,10 эквивалента) и K_3PO_4 (1636,01 мг, 7,707 ммоль, 3,00 эквивалента) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 110 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

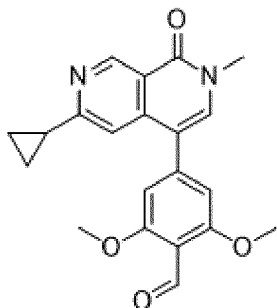
хроматографией на силикагеле, элюировали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (50:1) с получением 6-циклопропил-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (340 мг, 59,48%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=201$.

Стадия 2: Получение 4-бром-6-циклопропил-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она



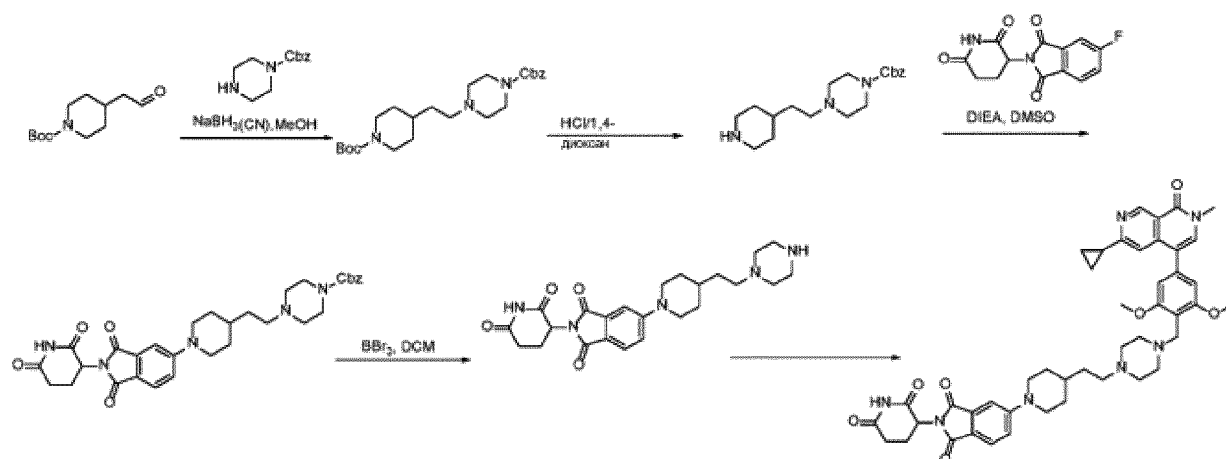
К перемешиваемому раствору 6-циклопропил-2-метил-2,7-нафтиридин-1-он (100,00 мг, 0,499 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДМФА (4,00 мл) добавляли NBS (106,66 мг, 0,599 ммоль, 1,20 эквивалент) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °С. Полученную смесь разбавляли водой (12 мл), экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-6-циклопропил-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (400 мг, 75,96%) в виде твердого вещества. Его использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=279$.

Стадия 3: Получение 4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида

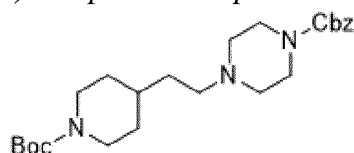


К перемешиваемому раствору 4-бром-6-циклопропил-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (420,00 мг, 1,505 ммоль, 1,00 эквивалент) и 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (527,48 мг, 1,806 ммоль, 1,2 эквивалента) в диоксане (10,00 мл) и добавляли воду (2,00 мл) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (110,09 мг, 0,150 ммоль, 0,10 эквивалента) и K_2CO_3 (415,90 мг, 3,009 ммоль, 2,00 эквивалента) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) с получением 4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида (440 мг, 72,22%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=365$.

Пример 49 - Получение 5-[4-[2-(4-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]пиперазин-1-ил)этил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона

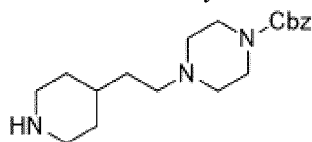


Стадия 1: Получение бензил-4-(2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата.



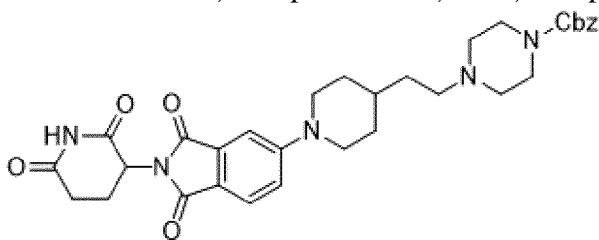
К раствору трет-бутил-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (4,02 г, 17,709 ммоль, 1,00 эквивалент) и бензилпиперазин-1-карбоксилата (3,90 г, 17,727 ммоль, 1,00 эквивалент) в MeOH (40 мл) добавляли NaBH_3CN (2,26 г, 35,313 ммоль, 2 эквивалента), полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали ЕА (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом от 0 до 45% ТГФ в петролейном эфире. Очищенные фракции выпаривали досуха с получением бензил-4-(2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (2,76 г, 35,71%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.

Стадия 2: Получение бензил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата



К раствору бензил-4-(2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (2,76 г, 6,403 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДХМ (8,00 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (8,00 мл, 4 моль/л), полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Полученную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали ДХМ (5 мл). Собранное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 4-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (2,08 г, 98,11%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.

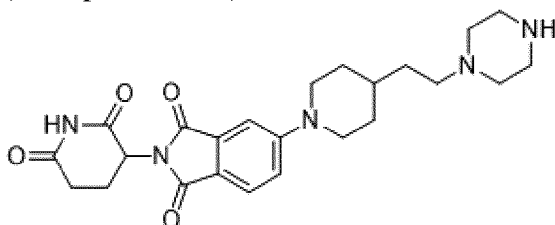
Стадия 3: Получение бензил-4-(2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата



К раствору 4-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 4,532 ммоль, 1,00 эквивалент) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (1,25 г, 4,532 ммоль, 1 эквивалент) в ДМСО (15,00 мл) добавляли DIEA (3,51 г, 27,192 ммоль, 6 эквивалент), полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли ЕА (500 мл).

Полученную смесь промывали водой (300 мл x 3) и насыщенным солевым раствором (300 мл x 1). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире. Очищенные фракции выпаривали досуха с получением бензил-4-(2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (1,44 г, 54,13%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 588.

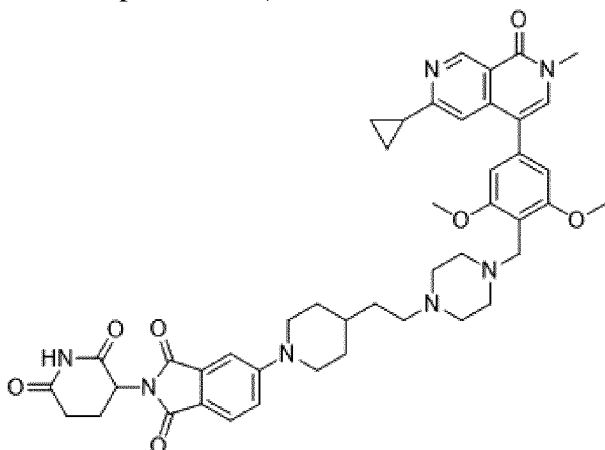
Стадия 4: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона



К раствору 4-(2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (1,04 г, 1,772 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДХМ (30,00 мл) добавляли раствор ВВГ₃ в ДХМ (20 мл, 1М), полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x 3), водный слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией C18, элюирование градиентом от 0 до 50% MeCN в воде (содержащей 0,1% HCl). Очищенные фракции выпаривали досуха с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (794 мг, 98,75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 454.

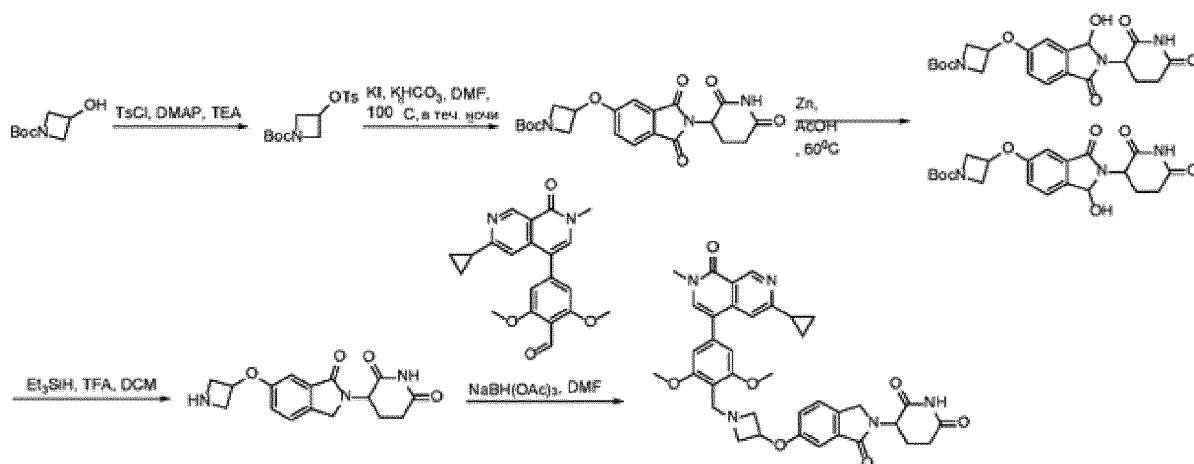
Стадия 5: Получение 5-[4-[2-(4-[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]пиперазин-1-ил)этил]пиперидин-1-ил]-2-

(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона

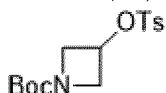


К перемешиваемой смеси 4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида (200,00 мг, 0,549 ммоль, 1,00 эквивалент) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[2-(пиперазин-1-ил)этил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (373,39 мг, 0,823 ммоль, 1,50 эквивалента) в ДМФА (3,00 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (68,98 мг, 1,098 ммоль, 2,00 эквивалента) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 40 °С. Раствор смеси очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD колонка, 19*250, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1%FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 6 В до 27 В за 16 мин; 254/220 нм; RT1: 15,34 мин) с получением 5-[4-[2-(4-[(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]пиперазин-1-ил)этил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (165 мг, 28,16%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,09 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 5,07 (дд, $J=12,9, 5,5$ Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,08 (д, $J=12,7$ Гц, 2H), 3,90 (с, 7H), 3,58 (с, 7H), 3,27-3,21 (м, 5H), 3,01-2,82 (м, 3H), 2,64-2,53 (м, 2H), 2,22 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 2,02 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,77 (д, $J=12,6$ Гц, 2H), 1,63 (с, 3H), 1,22 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 1,02 (д, $J=8,0$ Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=802,15$.

Пример 50 - Получение 3-[6-[(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]335азетидин-3-ил)окси]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона

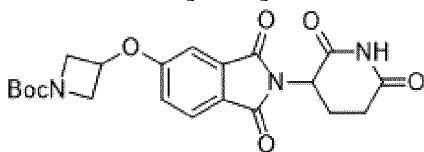


Стадия 1: Получение трет-бутил-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]азетидин-1-карбоксилата (25).



К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (2,50 г, 14,433 ммоль, 1,00 эквивалент) и TsCl (4,13 г, 21,650 ммоль, 1,50 эквивалент) в ДХМ порциями добавляли DMAP (264,49 мг, 2,165 ммоль, 0,15 эквивалента) и TEA (4,38 г, 43,300 ммоль, 3,00 эквивалента) при 0°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали петролейным эфиром/EtOAc (1:1) с получением трет-бутил-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]азетидин-1-карбоксилата (4,4 г, 93,11%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 328$.

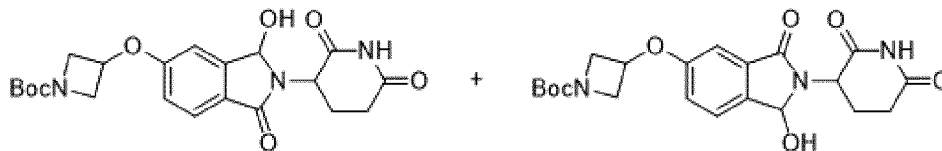
Стадия 2: Получение трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-карбоксилата



К раствору трет-бутил-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]азетидин-1-карбоксилата (4,40 г, 13,439 ммоль, 1,00 эквивалент) и KI (0,22 г, 1,344 ммоль, 0,10 эквивалента) в ДМФА порциями добавляли K_2CO_3 (4,04 г, 40,318 ммоль, 3,00 эквивалента) при 100°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь промывали 3×150 мл EtOAc. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент от 0% до 100% за 40 мин; детектор, УФ 254 нм. Это приводило к образованию трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-карбоксилата (1,73 г, 29,98%) в виде белого

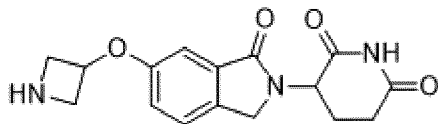
твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 430$.

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-гидрокси-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-карбоксилата и трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-карбоксилата



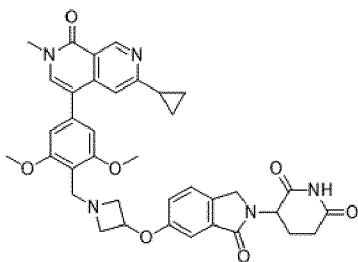
Раствор трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-карбоксилата (1,73 г, 4,029 ммоль, 1,00 эквивалент) и Zn (2,64 г, 40,286 ммоль, 10,00 эквивалентов) в AcOH перемешивали в течение 2 ч при 60°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь промывали 3×100 мл этилацетата. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки с получением трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-гидрокси-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-карбоксилата и трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-карбоксилата (2,73 г, 78,53%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 432$.

Стадия 4: Получение 3-[6-(33базетидин-3-илокси)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



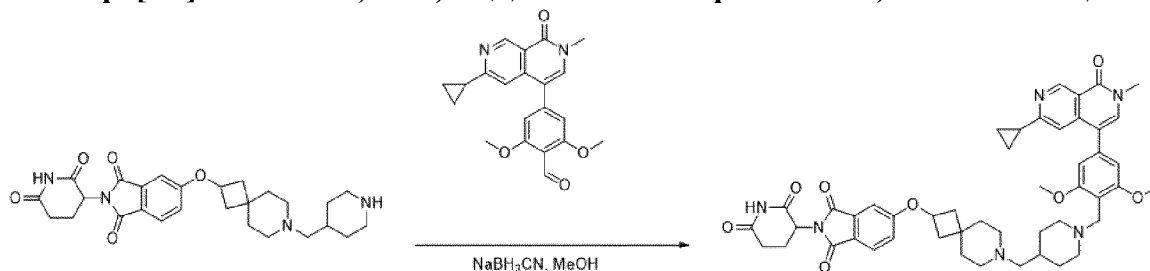
К раствору трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-гидрокси-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-карбоксилата и трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-карбоксилата (2,73 г, 3,164 ммоль, 1,00 эквивалент) и ТФУ (1,50 мл, 20,195 ммоль, 6,38 эквивалентов) в ДХМ порциями добавляли Et_3SiH (3,68 г, 31,638 ммоль, 10,00 эквивалентов) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (мг) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: Xselect CSH F-phenyl OBD Колонка, 19×250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФУ), Подвижная фаза В: может; Скорость потока: 30 мл/мин; Градиент: от 5 В до 21 В за 10 мин; 254/220 нм; RT1: 7,20/8,67 мин) с получением 3-[6-(азетидин-3-илокси)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (165 мг, 8,27%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 316$.

Стадия 5: Получение 3-[6-[(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]азетидин-3-ил)окси]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



К перемешиваемому раствору 3-[6-(азетидин-3-илокси)-1-оксо-3H-изоиндол-2-илпиперидин-2,6-диона (75,00 мг, 0,238 ммоль, 1,00 эквивалент) и 4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида (86,67 мг, 0,238 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДМФА по каплям добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (100,82 мг, 0,476 ммоль, 2,00 эквивалент) при комнатной температуре в атмосфере воздуха в течение 2 часов. Неочищенный продукт (мг) очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФУ), Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 15 В до 23 В за 12 мин; 254/220 нм; RT1: 10,38 мин) с получением 3-[6-[(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]азетидин-3-ил)окси]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (18,9 мг, 11,69%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,39 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,22 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 5,35-5,19 (м, 1H), 5,16 (дд, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,84-4,69 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,48 (д, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,98 (д, $J=22,6$ Гц, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,93 (ддд, $J=17,6, 13,5, 5,4$ Гц, 1H), 2,80 (ддд, $J=17,6, 4,7, 2,4$ Гц, 1H), 2,52 (кд, $J=13,2, 4,7$ Гц, 1H), 2,21 (дддд, $J=14,5, 10,7, 6,9, 3,9$ Гц, 2H), 1,23-1,12 (м, 2H), 1,09 (д, $J=4,4$ Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 664$.

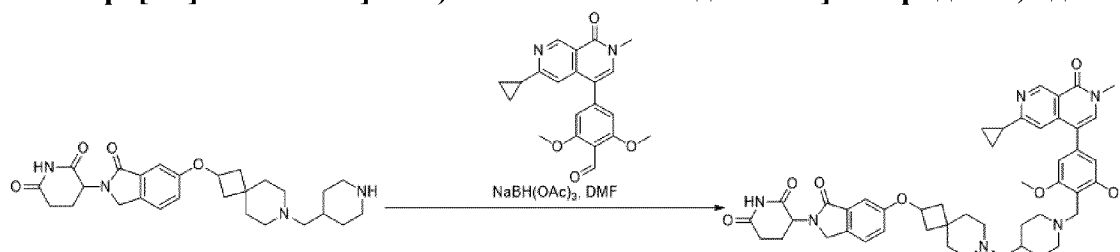
Пример 51. Получение 5-((7-((1-(4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона



К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси]изоиндол-1,3-диона (100,00 мг, 0,202 ммоль, 1,00 эквивалент) и 4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида (73,68 мг, 0,202 ммоль, 1 эквивалент) в MeOH (3,00 мл) добавляли NaBH_3CN (25,41 мг, 0,404 ммоль, 2 эквивалента). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 часов. Без какой-либо дополнительной обработки смесь очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Kinetex EVO C18 Колонка, 21,2*150,5

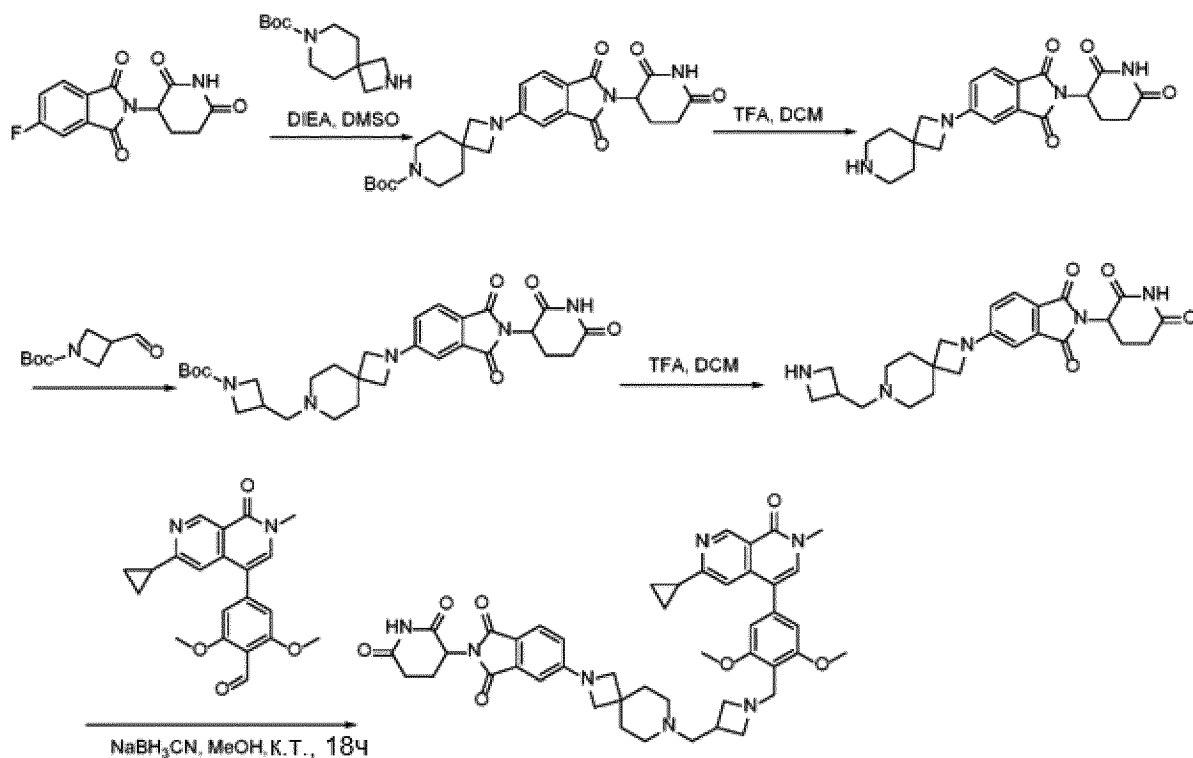
мкм; Подвижная фаза А: вода (10 мМ NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 25 В до 50 В за 12 мин; 254/220 нм; RT1:11,92 мин) с получением 5-([7-[(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]пиперидин-4-ил)метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (35 мг, 20,53%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,13 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,87-7,74 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,35-7,21 (м, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,12 (дд, $J=12,8$, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,82 (с, 6H), 3,60 (с, 2H), 3,59-3,57(м, 3H) 2,93-2,84 (м, 4H), 2,63 (с, 1H), 2,62-2,60 (с, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,23 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 2,20-2,15(с, 1H), 2,10 (дд, $J=15,2$, 4,6 Гц, 4H), 1,80 (дд, $J=12,0$, 6,3 Гц, 2H), 1,69-1,60 (м, 4H), 1,60-1,50(м, 2H) 1,47 (с, 1H), 1,07 (д, $J=11,5$ Гц, 2H), 1,03-0,96 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 843,55.

Пример 52 - Получение 3-[6-([7-[(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]пиперидин-4-ил)метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона

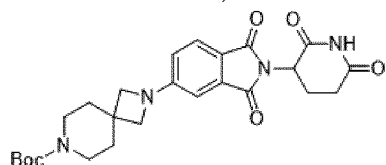


К перемешиваемому раствору 4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида и 3-(1-оксо-6-[[7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси]-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона в ДМФА (10 мл) порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-[6-([7-[(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]пиперидин-4-ил)метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (14,6 мг, 8,0%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 9,40 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,25-7,14 (м, 2H), 6,89 (с, 2H), 5,16 (дд, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,92-4,83 (м, 1H), 4,58-4,35 (м, 4H), 3,99 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,67-3,44 (м, 4H), 3,28-2,63 (м, 9H), 2,61-2,46 (м, 2H), 2,36-1,86 (м, 11H), 1,68 (к, $J=13,1$ Гц, 2H), 1,23-1,08 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 830,01.

Пример 53 - Получение 5-[7-[(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]азетидин-3-ил)метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона

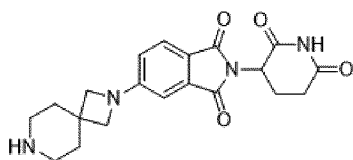


Стадия 1: Получение трет-бутил-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



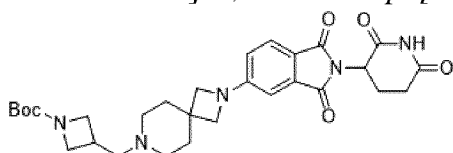
К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (5,00 г, 18,101 ммоль, 1,00 эквивалент) и трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,10 г, 0,018 ммоль, 1 эквивалент) в ДМСО (50 мл) добавляли DIEA (9,36 г, 72,422 ммоль, 4,00 эквивалента), полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли EtOAc (500 мл), полученную смесь промывали 3×300 мл воды и 300 мл насыщенного солевого раствора. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (9 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=483

Стадия 2: Получение 5-[2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



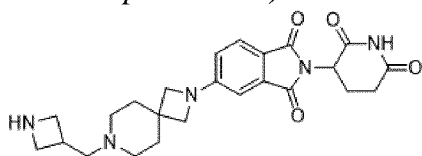
К раствору трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (9,00 г, 18,651 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДХМ (90,00 мл) добавляли ТФУ (30,00 мл), полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Полученную смесь выпаривали досуха с получением 5-[2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (11,4 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 383.

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)азетидин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 5-[2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (3,00 г, 7,845 ммоль, 1,00 эквивалент) и трет-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (1,45 г, 7,845 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДМФА (30,00 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,33 г, 15,690 ммоль, 2 эквивалента), полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли ЕА (500 мл). Полученную смесь промывали 3×300 мл воды и 300 мл насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-3-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)азетидин-1-карбоксилата (3,13 г, 72,33%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 552

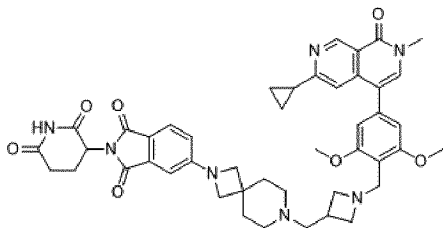
Стадия 4: Получение 5-[7-(азетидин-3-илметил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)азетидин-1-карбоксилата (3,13 г, 5,674 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДХМ (30,00 мл) добавляли ТФУ (10,00 мл), полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Полученную смесь выпаривали досуха с получением 5-[7-(азетидин-3-илметил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (4,1 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной

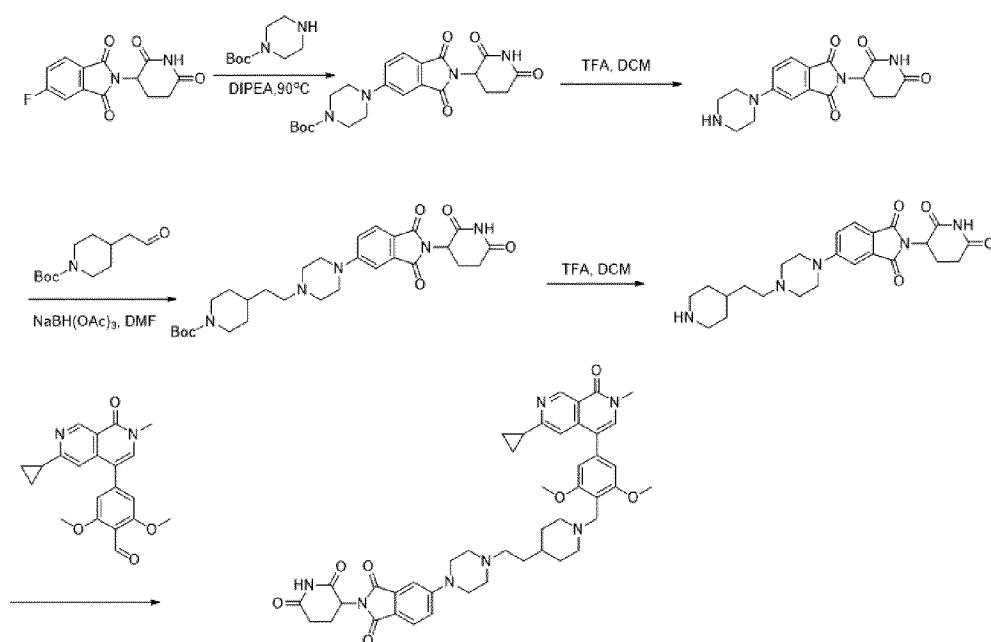
очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=452$

Стадия 5: Получение 5-[7-[(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]азетидин-3-ил)метил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона

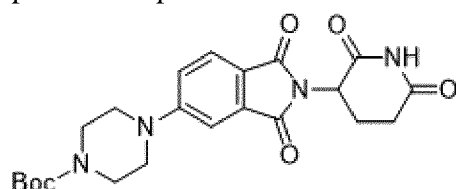


К перемешиваемому раствору 5-[7-(азетидин-3-илметил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (110,00 мг, 0,244 ммоль, 1,00 эквивалент) и 4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида (88,77 мг, 0,244 ммоль, 1,00 эквивалент) в MeOH (2,00 мл, 24,699 ммоль, 1115,22 эквивалент) добавляли NaBH_3CN (30,62 мг, 0,487 ммоль, 2,00 эквивалента). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор смеси очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФУ), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5 В до 27 В за 15 мин; 254/220 нм; RT1:12,38 мин) с получением 5-[7-[(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]азетидин-3-ил)метил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (63,9 мг, 31,71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=800$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,39 (с, 1H), 7,79 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,4$, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,88 (с, 3H), 6,76-6,67 (м, 1H), 5,13-5,02 (м, 1H), 4,55 (д, 2H), 4,40 (т, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,29-4,11 (м, 2H), 4,05-3,76 (м, 10H), 3,69 (с, 3H), 3,61-3,43 (м, 5H), 3,22-2,98 (м, 2H), 2,94-2,80 (м, 1H), 2,79-2,65 (м, 2H), 2,43-1,93 (м, 6H), 1,27-1,14 (м, 2H), 1,14-1,05 (м, 2H).

Пример 54 - Получение 5-[4-[2-(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона

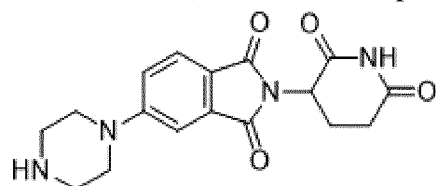


Стадия 1: трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (3,00 г, 10,861 ммоль, 1,00 эквивалент) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (2,02 г, 10,861 ммоль, 1,00 эквивалент) в NMP (30,00 мл) добавляли DIPEA (4,21 г, 32,574 ммоль, 3,00 эквивалента). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент от 5% до 90% за 30 мин; детектор, УФ 254 нм. Это приводило к образованию трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,6 г, 33,29%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=443.

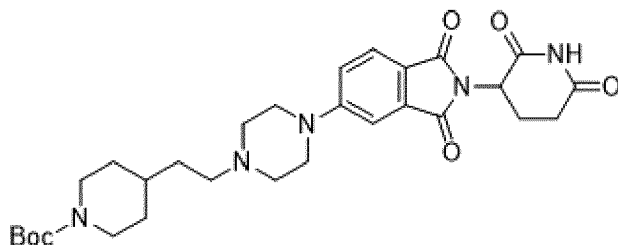
Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-дион



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,10 г, 4,746 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДХМ (32,00 мл) добавляли ТФУ (8,00 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с

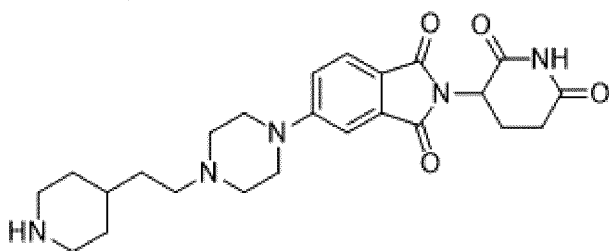
получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона (2,6 г, 160%) в виде желтого твердого вещества. Его использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=343$.

Стадия 3: трет-бутил-4-(2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)пиперидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона (2,00 г, 5,842 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДМФА (25,00 мл) добавляли трет-бутил-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат (1,33 г, 5,842 ммоль, 1,00 эквивалент) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 15 °С в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,48 г, 11,684 ммоль, 2,00 эквивалента) при 15 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов при 15 °С. Полученную смесь разбавляли водой (70 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (4×30 мл). Органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали ДХМ:МеОН (от 50:1 до 10:1) с получением трет-бутил-4-(2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)пиперидин-1-карбоксилата (3 г, 92,75%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=555$.

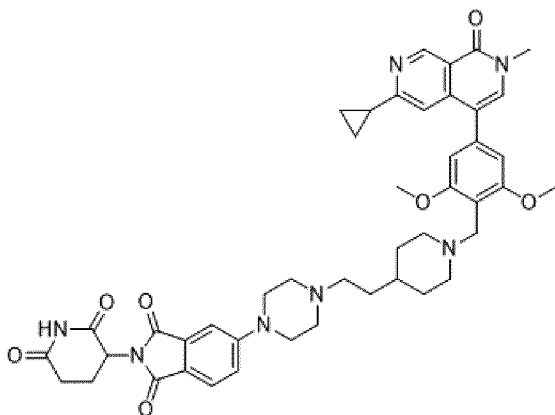
Стадия 4: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[2-(пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил]изоиндол-1,3-дион



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]этил)пиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 5,418 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДХМ (20,00 мл) добавляли ТФУ (5,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[2-(пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (3,5 г, 126,33%) в виде желтого масла. Его использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=454$.

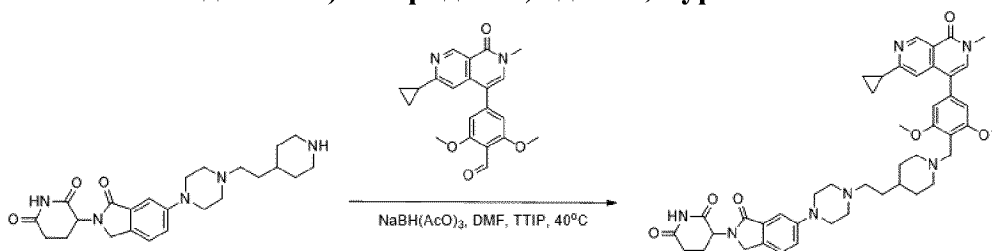
Стадия 5: 5-[4-[2-(1-[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-

ил)изоиндол-1,3-дион



К перемешиваемому раствору 4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида (150,00 мг, 0,412 ммоль, 1,00 эквивалент) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[2-(пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (186,69 мг, 0,412 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДМФА (3,00 мл) по каплям добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (261,73 мг, 1,235 ммоль, 3,00 эквивалент) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор смеси очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD колонка 19*250, 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода (0,05%ТФУ), Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 12 В до 12 В за 2 мин; 254/220 нм; RT1: 11,13 мин) с получением 5-[4-[2-(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (62 мг, 18,78%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=802,30$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,30 (с, 1H), 7,83 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=8,4, 4,8$ Гц, 1H), 7,51-7,40 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 1H), 6,85 (с, 2H), 5,13-5,03 (м, 1H), 4,24 (с, 4H), 3,88 (с, 6H), 3,57 (с, 5H), 3,44 (д, $J=11,9$ Гц, 2H), 3,20 (к, $J=10,4, 9,5$ Гц, 6H), 3,02 (т, $J=12,2$ Гц, 2H), 2,94-2,80 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,54 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 2,30-2,19 (м, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,91-1,70 (м, 3H), 1,67-1,41 (м, 4H), 1,11-0,98 (м, 4H).

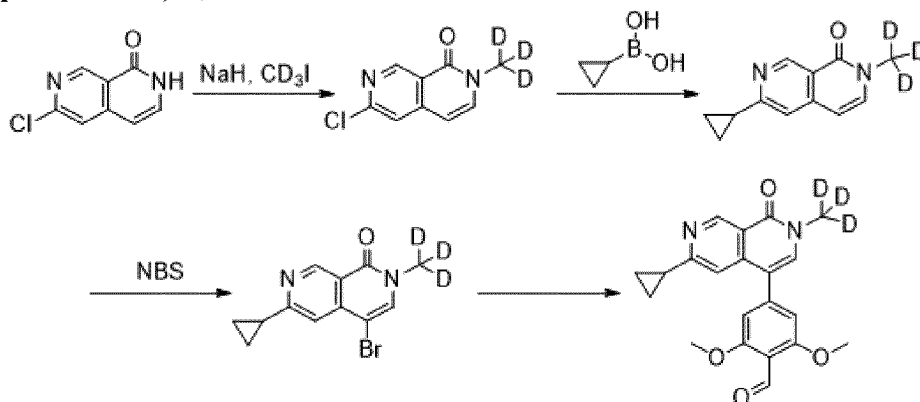
Пример 55. Получение 3-(6-[4-[2-(1-[[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона, муравьиная кислота



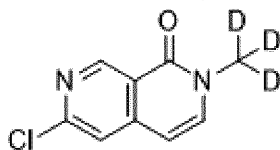
К перемешиваемому раствору 3-(1-оксо-6-[4-[2-(пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил]-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (160,00 мг, 0,364 ммоль, 1,00 эквивалент) и 4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида

(132,64 мг, 0,364 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДМФА (2,00 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (154,29 мг, 0,728 ммоль, 2,00 эквивалент) и изопропоксид титана (10,35 мг, 0,036 ммоль, 0,10 эквивалента). Полученную смесь перемешивали в течение 28 ч при комнатной температуре. Раствор смеси очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD колонка, 19*250, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05%FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 8 В до 19 В за 10 мин; 220/254 нм; RT1: 8,28 мин. Это приводило к образованию 3-(6-[4-[2-(1-[4-(6-циклопропил-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил]метил]пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона; муравьиная кислота (16,6 мг, 5,78%), в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=788$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,18 (с, 4H, FA), 7,80 (с, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,26 (дд, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 5,10 (дд, $J=13,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,39-4,16 (м, 2H), 3,82 (с, 6H), 3,60 (с, 3H), 3,56 (с, 4H), 3,18 (с, 5H), 2,90 (д, $J=11,6$ Гц, 3H), 2,73-2,56 (м, 3H), 2,35-2,32 (м, 2H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 2H), 2,05-1,90 (м, 1H), 1,64 (д, $J=12,3$ Гц, 2H), 1,39 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,26-1,19 (м, 1H), 1,19-1,09 (м, 2H), 0,99 (дд, $J=10,0, 3,7$ Гц, 4H).

Пример 56 - Получение 4-(6-циклопропил-2-(метил- d_3)-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида

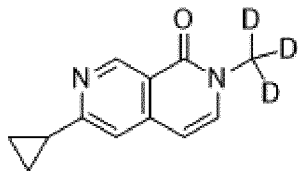


Стадия 1: Получение 6-хлор-2-(2H3)метил-2,7-нафтиридин-1-она



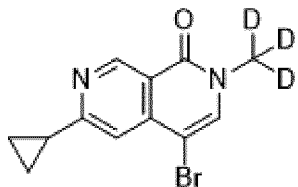
Раствор 6-хлор-2Н-2,7-нафтиридин-1-она (500,00 мг, 2,769 ммоль, 1,00 эквивалент) в ТГФ (5,00 мл) обрабатывали NaH (132,89 мг, 5,537 ммоль, 2,00 эквивалента) в течение 5 мин при 0 °С с последующим добавлением порциями CD_3I (802,69 мг, 5,537 ммоль, 2,00 эквивалента) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч, реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл), выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×50 мл), затем твердое вещество сушили под вакуумом с получением 6-хлор-2-(2H3)метил-2,7-нафтиридин-1-она (500 мг, 91,37%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ 198$.

Стадия 2: Получение 6-циклопропил-2-(2H3)метил-2,7-нафтиридин-1-она



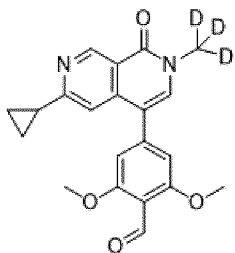
Смесь 6-хлор-2-(2H3)метил-2,7-нафтиридин-1-она (400,00 мг, 2,024 ммоль, 1,00 эквивалент), циклопропилбороновой кислоты (260,78 мг, 3,036 ммоль, 1,50 эквивалент), K_3PO_4 (1288,81 мг, 6,072 ммоль, 3,00 эквивалент), PCu_3 (113,51 мг, 0,405 ммоль, 0,20 эквивалент) и $Pd(AsO)_2$ (45,44 мг, 0,202 ммоль, 0,10 эквивалента) в толуоле (20,00 мл) и H_2O (1,00 мл) перемешивали в течение 2 ч при 110°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) с получением 6-циклопропил-2-(2H3)метил-2,7-нафтиридин-1-она (350 мг, 85,08%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 204$

Стадия 3: Получение 4-бром-6-циклопропил-2-(2H3)метил-2,7-нафтиридин-1-она



Смесь 6-циклопропил-2-(2H3)метил-2,7-нафтиридин-1-она (300,00 мг, 1,476 ммоль, 1,00 эквивалент) и NBS (315,23 мг, 1,771 ммоль, 1,20 эквивалента) в ACN (3,00 мл) перемешивали в течение 2 ч при 90 °C. Полученную смесь разбавляли 1×50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-6-циклопропил-2-(2H3)метил-2,7-нафтиридин-1-она (350 мг, 84,04%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 282$.

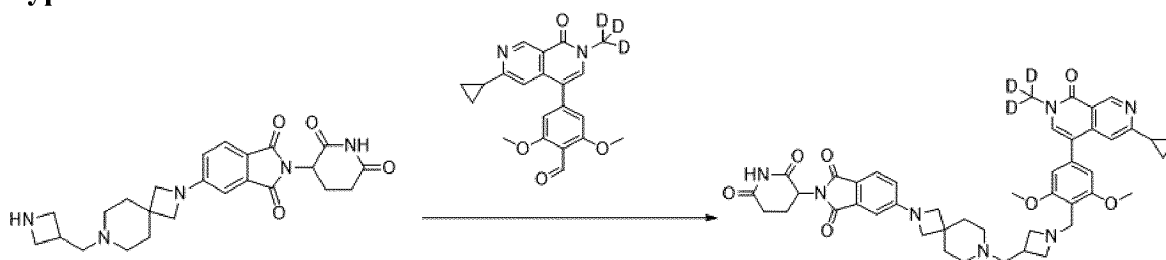
Стадия 4: Получение 4-[6-циклопропил-2-(2H3)метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида



Смесь 4-бром-6-циклопропил-2-(2H3)метил-2,7-нафтиридин-1-она (350,00 мг, 1,240 ммоль, 1,00 эквивалент), 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (434,86 мг, 1,489 ммоль, 1,20 эквивалент), Cs_2CO_3 (808,33 мг, 2,481

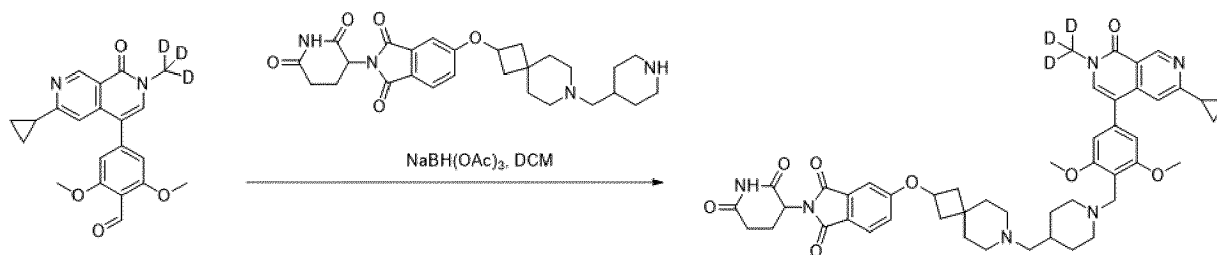
ммоль, 2,00 эквивалент) и Pd(dppf)Cl_2 (90,76 мг, 0,124 ммоль, 0,10 эквивалента) в диоксане (3,00 мл) и H_2O (1,00 мл) перемешивали в течение 3 часов при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением 4-[6-циклопропил-2-(2H3) метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (200 мг, 43,88%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.

Пример 57 - Получение 5-(7-[[1-([4-[6-циклопропил-2-(2H3)метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-ил]метил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота



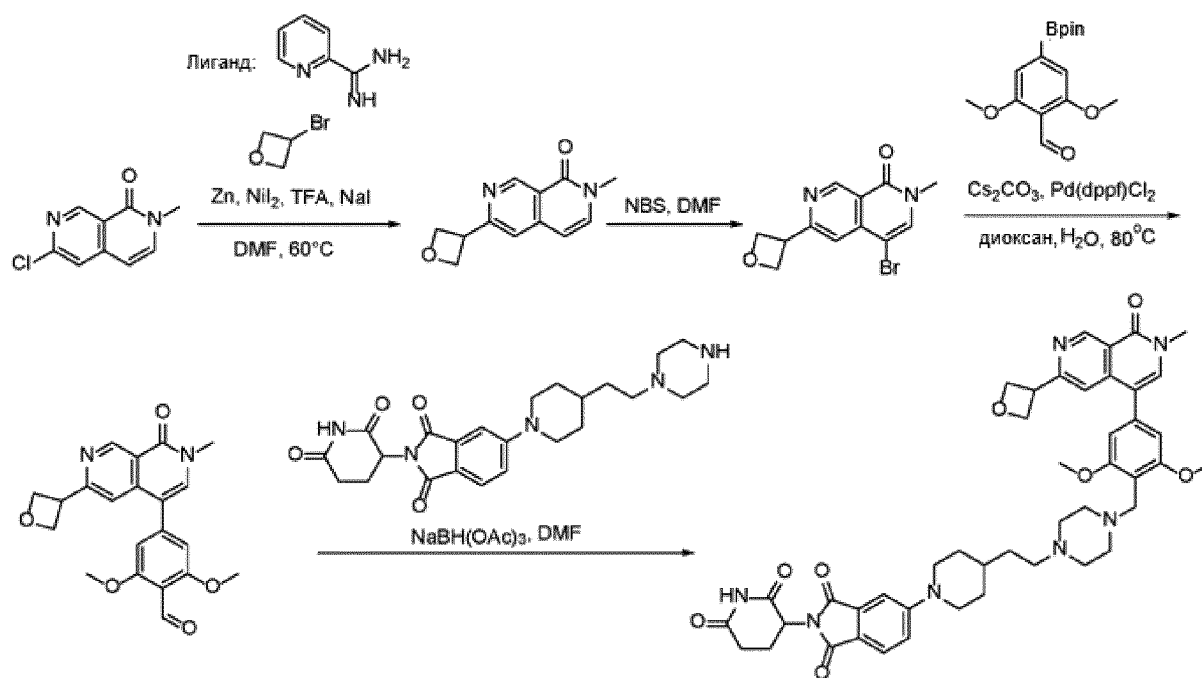
Смесь 4-[6-циклопропил-2-(2H3)метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (120,00 мг, 0,327 ммоль, 1,00 эквивалент), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси]изоиндол-1,3-диона (161,54 мг, 0,327 ммоль, 1,00 эквивалент) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (138,44 мг, 0,653 ммоль, 2,00 эквивалента) в ДМФА (3,00 мл) перемешивали в течение 2 часа при комнатной температуре. Без дополнительной обработки смесь очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; Подвижная фаза А: вода (0,05%FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 10 В до 18 В за 15 мин; 254/220 нм; RT1:12,37; RT2:; Впрыскиваемый объем: мл; Число прогонов;) с получением 5-(7-[[1-([4-[6-циклопропил-2-(2H3)метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-ил]метил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона; муравьиная кислота (12,2 мг), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,08 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,20 (с, 1H, FA), 7,78 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,76 (д, $J=4,0$ Гц, 3H), 6,64 (дд, $J=8,4$, 2,1 Гц, 1H), 5,05 (дд, $J=12,9$, 5,4 Гц, 1H), 3,84 (с, 6H), 3,79 (с, 2H), 3,74 (с, 4H), 3,55 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 2,97-2,79 (м, 1H), 2,71-2,56 (м, 2H), 2,46 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,36-2,21 (м, 4H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 4H), 1,00 (дд, $J=6,6$, 4,3 Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 803.

Пример 58 - Получение 5-[(7-[[1-([4-[6-циклопропил-2-(2H3)метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона

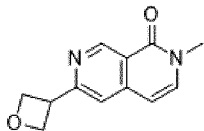


Смесь 4-[6-циклопропил-2-(2H₃)метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (60,00 мг, 0,163 ммоль, 1,00 эквивалент), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]окси]изоиндол-1,3-диона (80,77 мг, 0,163 ммоль, 1,00 эквивалент) и NaBH(OAc)₃ (69,22 мг, 0,327 ммоль, 2,00 эквивалент) в ДХМ (2,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФУ), Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 16 В до 21 В за 13 мин; 254/220 нм; RT1:10,97 мин) с получением 5-[(7-[[1-([4-[6-циклопропил-2-(2H₃)метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (11,1 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 9,38 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,38 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 6,86 (с, 2H), 5,13 (дд, J=12,4, 5,4 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,97 (с, 6H), 3,50 (д, J=12,2 Гц, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,91-2,70 (м, 3H), 2,51 (д, J=8,6 Гц, 6H), 2,33 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,21-2,08 (м, 2H), 2,07-1,89 (м, 5H), 1,83-1,70 (м, 4H), 1,51 (с, 2H), 1,17-1,04 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=846.

Пример 59 - Получение 5-(4-[2-[4-([2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(оксетан-3-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)пиперазин-1-ил]этил]пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, муравьиная кислота

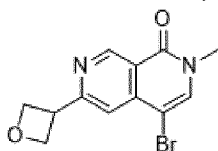


Стадия 1: Получение 2-метил-6-(оксетан-3-ил)-2,7-нафтиридин-1-она



К раствору 6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (300,0 мг, 1,541 ммоль, 1,00 эквивалент) и 3-бромоксетана (422,3 мг, 3,083 ммоль, 2,00 эквивалент) в ДМФА (3,00 мл) добавляли Zn (302,5 мг, 4,624 ммоль, 3,00 эквивалент) и NaI (57,8 мг, 0,385 ммоль, 0,25 эквивалентов). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали. Неочищенную смесь очищали непосредственно на колонке с обращенной фазой в следующих условиях (Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 45 мл/мин; Градиент: от 8% В до 80% В за 20 мин; 254/220 нм) с получением 2-метил-6-(оксетан-3-ил)-2,7-нафтиридин-1-она (150 мг, 45,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=217$.

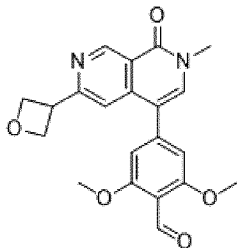
Стадия 2: Получение 4-бром-2-метил-6-(оксетан-3-ил)-2,7-нафтиридин-1-она



К раствору 2-метил-6-(оксетан-3-ил)-2,7-нафтиридин-1-она (100,0 мг, 0,462 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДМФА (3,00 мл) добавляли NBS (90,5 мг, 0,509 ммоль, 1,10 эквивалента). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали. Неочищенную смесь очищали непосредственно на колонке с обращенной фазой в следующих условиях (Подвижная фаза А: вода (0,1% FA),

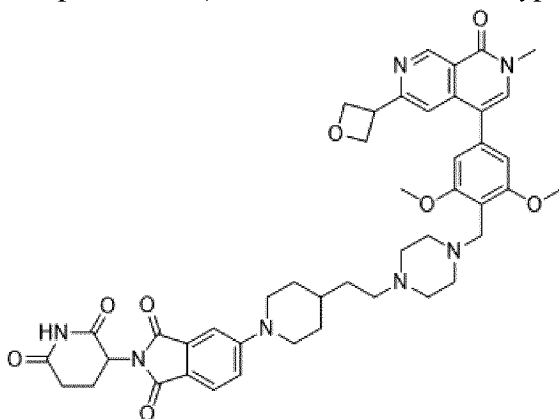
Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 45 мл/мин; Градиент: от 8% В до 80% В за 20 мин; 254/220 нм) с получением 4-бром-2-метил-6-(оксетан-3-ил)-2,7-нафтиридин-1-она (105 мг, 76,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=295.

Стадия 3: Получение 2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(оксетан-3-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]бензальдегида



К раствору 4-бром-2-метил-6-(оксетан-3-ил)-2,7-нафтиридин-1-она (100,0 мг, 0,339 ммоль, 1,00 эквивалент) и 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (148,5 мг, 0,508 ммоль, 1,50 эквивалента) в диоксане (3,00 мл) и H₂O (1,00 мл) добавляли Cs₂CO₃ (331,2 мг, 1,016 ммоль, 3,00 эквивалента) и Pd(dppf)Cl₂ (24,8 мг, 0,034 ммоль, 0,10 эквивалента) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80 градусов в течение 3 часов в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали. Неочищенную смесь очищали непосредственно на колонке с обращенной фазой в следующих условиях (Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 45 мл/мин; Градиент: от 8% В до 80% В за 20 мин; 254/220 нм) с получением продукта. Это приводило к образованию (130 мг, неочищенный) 2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(оксетан-3-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]бензальдегида (110 мг, 85,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺=381.

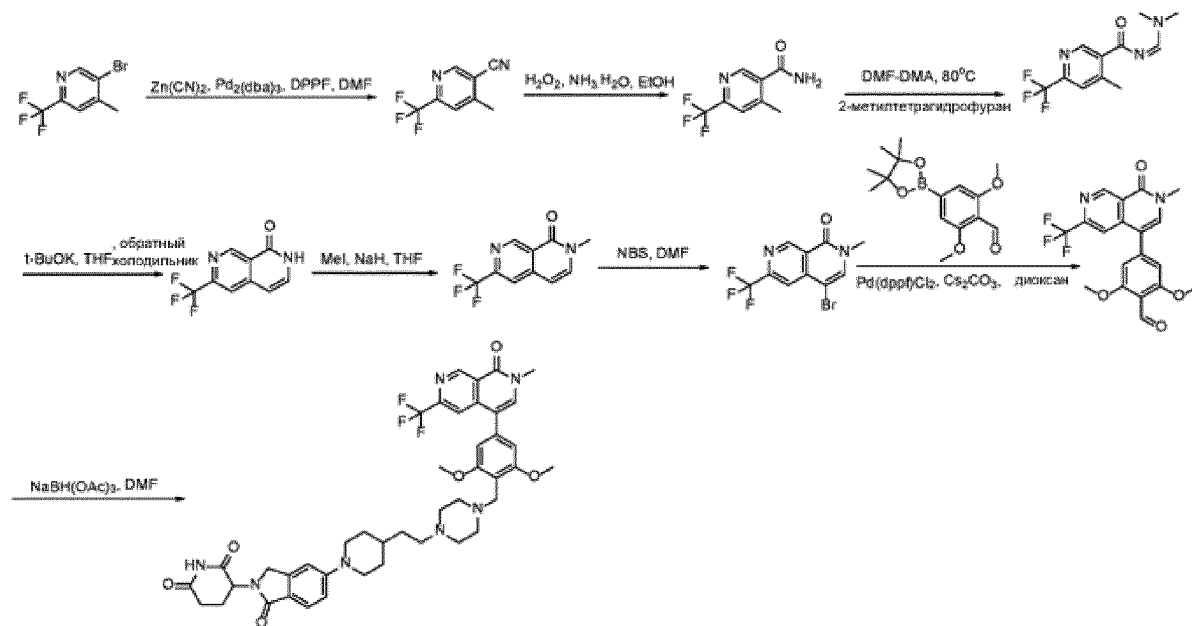
Стадия 4: Получение 5-(4-[2-[4-([2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(оксетан-3-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)пиперазин-1-ил]этил]пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона; муравьиная кислота



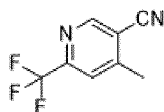
К перемешиваемой смеси 2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(оксетан-3-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]бензальдегида (50,0 мг, 0,131 ммоль, 1,00 эквивалент) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[2-(пиперазин-1-ил)этил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (65,6 мг, 0,145 ммоль, 1,10 эквивалента) в ДМФА (2,00 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (55,72

мг, 0,263 ммоль, 2,00 эквивалента) при комнатной температуре. Выше указанную смесь перемешивали в течение 3 часов. Затем неочищенную реакционную смесь очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Xselect CSH F-фенил OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФУ), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 15% В до 24% В за 14 мин; 254 /220 нм; Rt: 12,97 мин). Это приводило к образованию 5-(4-[2-[4-([2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(оксетан-3-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)пиперазин-1-ил]этил]пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона; муравьиная кислота (40 мг, 37,2%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,08 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,15 (с, 1H, FA), 7,87 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,30 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 5,07 (дд, $J=13,0$, 5,3 Гц, 1H), 4,89 (дд, $J=8,4$, 5,5 Гц, 2H), 4,79 (дд, $J=6,7$, 5,5 Гц, 2H), 4,59-4,47 (м, 1H), 4,04 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,81 (с, 6H), 3,58 (д, $J=8,8$ Гц, 6H), 3,00-2,82 (м, 3H), 2,73-2,57 (м, 4H), 2,55-2,41 (м, 4H), 2,40-2,23 (м, 3H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,78-1,71 (м, 2H), 1,66-1,51 (м, 1H), 1,42-1,34 (м, 2H), 1,24-1,11 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=818,60$.

Пример 60 - Получение 3-[5-(4-[2-[4-([2,6-диметокси-4-[2-метил-1-оксо-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)пиперазин-1-ил]этил]пиперидин-1-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



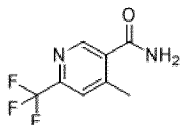
Стадия 1: Получение 4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила



К перемешиваемому раствору 5-бром-4-метил-2-(трифторметил)пиридина (500,00 мг, 2,083 ммоль, 1,00 эквивалент) и $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (146,79 мг, 1,250 ммоль, 0,6 эквивалента) в ДМФА (5,00 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38,15 мг, 0,042 ммоль, 0,02 эквивалента) и DPPF

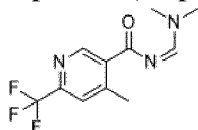
(46,03 мг, 0,083 ммоль, 0,04 эквивалента), полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Без дополнительной обработки смесь очищали с помощью флэш-хроматографии C18, элюирование градиентом от 0 до 80% MeCN в воде (содержащей 0,1% NH_4HCO_3). Очищенные фракции выпаривали досуха с получением 4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила (220 мг, 56,74%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 187.

Стадия 2: Получение 4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида



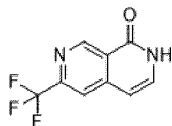
К перемешиваемому раствору 4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила (200,00 мг, 1,074 ммоль, 1,00 эквивалент) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,00 мл) в EtOH (1,00 мл) добавляли H_2O_2 (0,20 мл), полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (372 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205.

Стадия 3: Получение N-[(1Z)-(диметиламино)метилен]-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида



К перемешиваемому раствору 4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (350,00 мг, 1,714 ммоль, 1,00 эквивалент) и ДМФА-DMA (306,44 мг) в 2-метилтетрагидрофуране (5,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-[(1Z)-(диметиламино)метилен]-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (360 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.

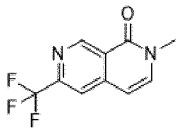
Стадия 4: Получение 6-(трифторметил)-2H-2,7-нафтиридин-1-она



К перемешиваемому раствору N-[(1Z)-(диметиламино)метилен]-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (350,00 мг, 1,350 ммоль, 1,00 эквивалент) и $t\text{-BuOK}$ (227,25 мг, 2,025 ммоль, 1,50 эквивалента) в ТГФ (4,00 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Полученную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении, остаток промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл). Затем твердое вещество сушили под вакуумом с получением 6-(трифторметил)-2H-2,7-нафтиридин-1-она (295 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

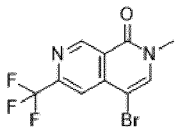
Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 215.

Стадия 5: Получение 2-метил-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-1-она



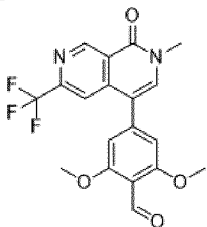
К перемешиваемой смеси 6-(трифторметил)-2H-2,7-нафтиридин-1-она (275,00 мг, 1,284 ммоль, 1,00 эквивалент) в безводном ДМФА (3,00 мл) порциями добавляли NaH (36,98 мг, 1,541 ммоль, 1,20 эквивалента, 60%) при 0 °С. Через 10 минут к указанной выше смеси добавляли MeI (546,82 мг, 3,852 ммоль, 3,00 эквивалент) при 0 °С, и смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин при 0 °С. Затем смеси давали возможность перемешиваться в течение 12 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Неочищенное твердое вещество суспендировали с водой (100 мл), и твердое вещество фильтровали и собирали с получением 2-метил-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-1-она (242 мг, 82,59%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 229.

Стадия 6: Получение 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-1-она



К перемешиваемой смеси 2-метил-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-1-она (220,00 мг, 0,964 ммоль, 1,00 эквивалент) в безводном ДМФА (5,00 мл) добавляли NBS (188,77 мг, 1,061 ммоль, 1,10 эквивалентов), смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Без дополнительной обработки остаток очищали препаративной ТСХ (PE/EtOAc 1:1) с получением 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-1-она (192 мг, 64,85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 307.

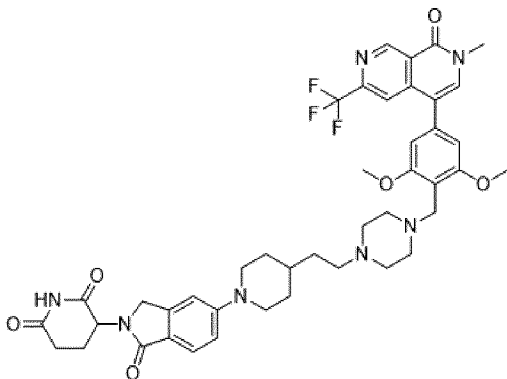
Стадия 7: Получение 2,6-диметокси-4-[2-метил-1-оксо-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-4-ил] бензальдегида



К раствору 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-1-она (142,00 мг, 0,462 ммоль, 1,00 эквивалент) и 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (189,13 мг, 0,647 ммоль, 1,4 эквивалента) в диоксане (3,00 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (33,84 мг, 0,046 ммоль, 0,10 эквивалента) и Cs₂CO₃ (301,34 мг, 0,925 ммоль, 2 эквивалента), полученный раствор перемешивали при 70 °С в течение 3 часов. Без дополнительной обработки остаток очищали колоночной хроматографией на

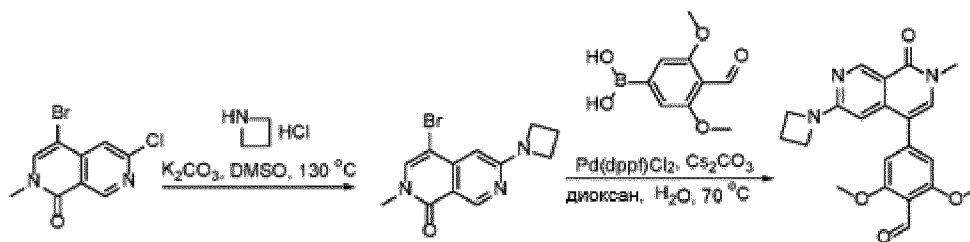
силикагеле, элюировали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением 2,6-диметокси-4-[2-метил-1-оксо-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-4-ил]бензальдегида (275 мг, неочищенный) в виде твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.

Стадия 8: Получение 3-[5-(4-[2-[4-([2,6-диметокси-4-[2-метил-1-оксо-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)пиперазин-1-ил]этил]пиперидин-1-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона

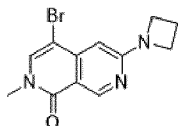


К раствору 2,6-диметокси-4-[2-метил-1-оксо-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-4-ил]бензальдегида (78,00 мг, 0,199 ммоль, 1,00 эквивалент) и 3-(1-оксо-5-[4-[2-(пиперазин-1-ил)этил]пиперидин-1-ил]-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (131,08 мг, 0,298 ммоль, 1,50 эквивалента) в ДМФА (2,00 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (84,27 мг, 0,398 ммоль, 2 эквивалента), полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Без какой-либо дополнительной обработки смесь очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: SunFire Prep C18 OBD Колонка, 19×150 мм 5 мкм 10 нм; Подвижная фаза А: вода (0,05%ТФУ), Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 10 В до 32 В за 10 мин; 254/220 нм; RT1: 8,95 мин) с получением 3-[5-(4-[2-[4-([2,6-диметокси-4-[2-метил-1-оксо-6-(трифторметил)-2,7-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)пиперазин-1-ил]этил]пиперидин-1-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (25 мг, 15,41%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,96 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J=18,1$ Гц, 2H), 5,05 (дд, $J=13,4$, 5,1 Гц, 1H), 4,38-4,15 (м, 3H), 3,87 (с, 8H), 3,67 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,11-3,25 (м, 4H), 2,87 (дт, $J=36,3$, 12,4 Гц, 6H), 2,59 (д, $J=18,0$ Гц, 2H), 2,36-2,29 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,75 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,25 (д, $J=11,0$ Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 816,15.

Пример 61 - Получение 3-[5-[7-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона, муравьиная кислота

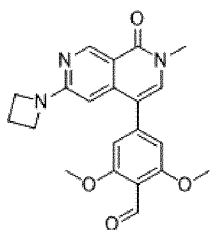


Стадия 1: Получение 6-(азетидин-1-ил)-4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она



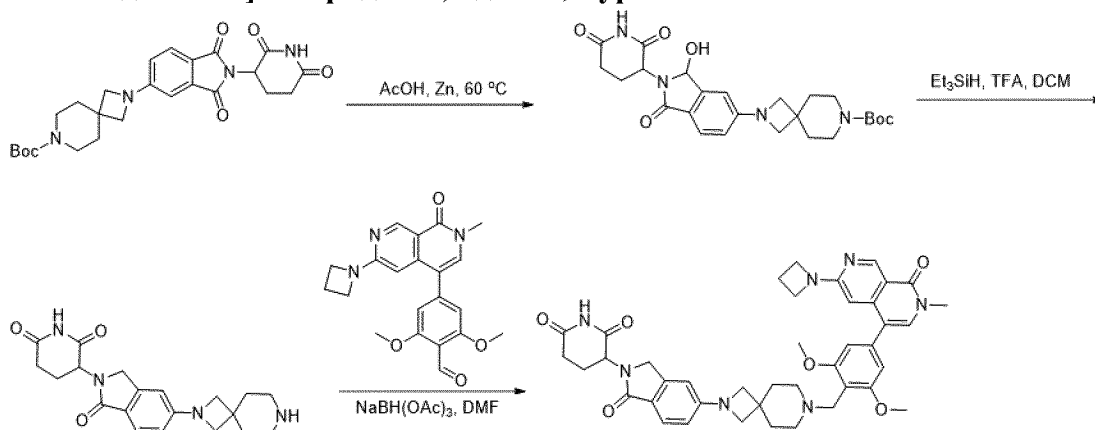
К раствору 4-бром-6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (5,00 г, 18,281 ммоль, 1,00 эквивалент) и азетидина гидрохлорида (3,2 г, 54,843 ммоль, 3 эквивалента) в ДМСО (50,00 мл) добавляли K_2CO_3 (12,6 г, 91,404 ммоль, 5 эквивалентов). Полученный раствор перемешивали при 130 °С в течение 2 часов. Полученную смесь охлаждали и разбавляли водой (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (3×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(азетидин-1-ил)-4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (3,7 г, 68,8%) в виде серого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 294.

Стадия 2: Получение 4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида

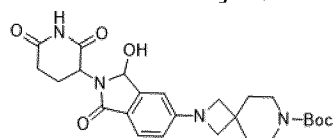


К раствору 6-(азетидин-1-ил)-4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (1,42 г, 4,827 ммоль, 1,00 эквивалент) и 4-формил-3,5-диметоксифенилбороновой кислоты (1,52 г, 7,241 ммоль, 1,5 эквивалент) в диоксане (16,00 мл) и H_2O (4,00 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (353,2 мг, 0,483 ммоль, 0,1 эквивалента) и Cs_2CO_3 (3,15 г, 9,655 ммоль, 2 эквивалента), и полученный раствор перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. Полученную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде (30 мл) и фильтровали, и собирали фильтр-прессную лепешку на фильтре. И это твердое вещество дополнительно суспендировали в MeOH (30 мл) и фильтровали. Твердое вещество собирали с получением продукта с получением 4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (1,42 г, 77,5%) в виде серого и твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 380.

Пример 62 - Получение 3-[5-[7-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона, муравьиная кислота

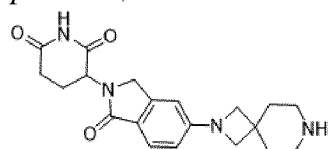


Стадия 1: Получение трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500,0 мг, 1,036 ммоль, 1,00 эквивалент) в AcOH (4,00 мл) добавляли Zn (677,7 мг, 10,362 ммоль, 10,00 эквивалентов). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной колонкой, элюирование градиентом от 0 до 30% MeCN в воде (содержащей 0,1% муравьиную кислоту). Очищенные фракции выпаривали досуха с получением трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (277,3 мг, 55,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 485.

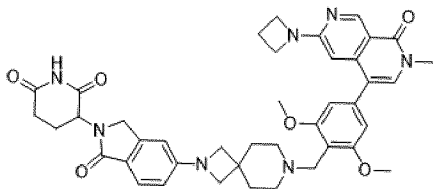
Стадия 2: Получение 3-(5-[2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (250,0 мг, 0,516 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДХМ (2,00 мл) добавляли ТФУ (0,50 мл) и Et₃SiH (0,20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к образованию 3-(5-[2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (267,5 мг, неочищенный) в виде желтой смолы. Неочищенный продукт

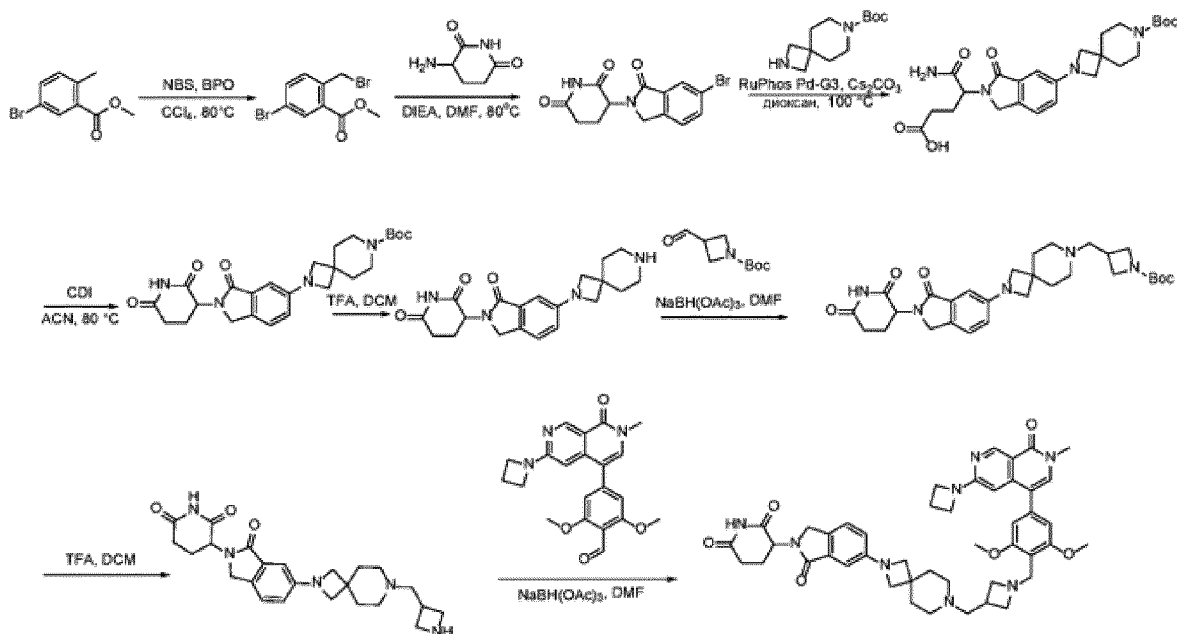
использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 369$.

Стадия 3: Получение 3-[5-[7-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона; муравьиная кислота

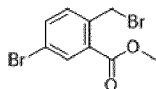


К перемешиваемому раствору 3-(5-[2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (400,0 мг, 1,086 ммоль, 1,00 эквивалент) и 4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (494,3 мг, 1,303 ммоль, 1,20 эквивалента) в ДМФА (3,00 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (920,4 мг, 4,343 ммоль, 4,00 эквивалента) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный реакционный раствор очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; Подвижная фаза А: вода (0,05%FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 14 В до 22 В за 15 мин; 254/220 нм; RT1: 11,72 мин) с получением 3-[6-[7-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона; муравьиная кислота (99,2 мг, 12,5%), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,94 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,15 (с, 1H, FA), 7,61 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,53-6,44 (м, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,04 (дд, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J=16,9$ Гц, 1H), 4,01 (т, $J=7,4$ Гц, 4H), 3,83 (с, 6H), 3,61 (д, $J=13,2$ Гц, 6H), 3,48 (с, 3H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 3H), 2,51-2,45 (м, 2H), 2,35 (к, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,95 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,75 (с, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ 732,45$.

Пример 63 - Получение 3-[5-(7-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-ил]метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона, бис(муравьиная кислота)

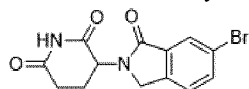


Стадия 1: Получение метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата



Раствор метил 5-бром-2-метилбензоата (1,0 г, 4,365 ммоль, 1,00 эквивалент), ВРО (223,7 мг, 0,873 ммоль, 0,20 эквивалента) и NBS (777,0 мг, 4,365 ммоль, 1,00 эквивалент) в растворителе CCl_4 (10,00 мл) перемешивали при 80 градусов в течение 3 часов. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку из силикагеля, элюировали петролейным эфиром /EtOAc (20:1) с получением метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата (1,1 г, 81,8%) в виде светло-желтой жидкости.

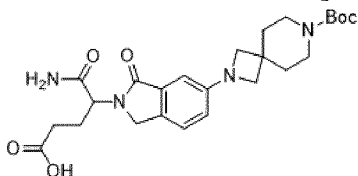
Стадия 2: Получение 3-(6-бром-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



К раствору метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата (1,0 г, 3,247 ммоль, 1,00 эквивалент), 3-аминопиперидин-2,6-диона (499,26 мг, 3,896 ммоль, 1,20 эквивалент) в растворителе ДМФА (10,00 мл) добавляли DIEA (1,26 г, 9,741 ммоль, 3,00 эквивалента) при комнатной температуре, и полученный раствор перемешивали при 80 градусов в течение 12 часов. Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в воде (100 мл) и экстрагировали 30% i-PrOH/ CH_2Cl_2 (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(6-бром-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 47,7%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.

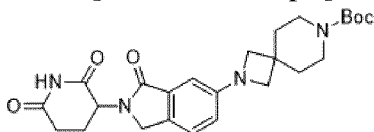
Стадия 3: Получение 4-[6-[7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-дiazастиро[3.5]нонан-

2-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]-4-карбамоилбутановой кислоты



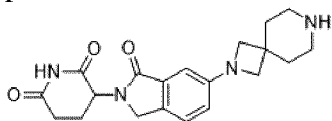
К смеси 3-(6-бром-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (500,0 мг, 1,547 ммоль, 1,00 эквивалент), трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (350,2 мг, 1,547 ммоль, 1,00 эквивалент), Cs_2CO_3 (1,51 г, 4,642 ммоль, 3,00 эквивалента) и RuPhos палладацикл 3 поколения (129,4 мг, 0,155 ммоль, 0,10 эквивалента) добавляли растворитель диоксан (5,00 мл) в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивали при 100 градусов в течение 6 часов в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной колонкой непосредственно при следующих условиях (Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 45 мл/мин; Градиент: от 8% В до 80% В за 20 мин; 254/220 нм) с получением 4-[6-[7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]-4-карбамоилбутановой кислоты (150 мг, 19,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=487$.

Стадия 4: Получение трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



К раствору 4-[6-[7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]-4-карбамоилбутановой кислоты (200,0 мг, 0,411 ммоль, 1,00 эквивалент) в растворителе CH_3CN (5,00 мл) добавляли CDI (133,3 мг, 0,822 ммоль, 2,00 эквивалента). Полученный раствор перемешивали при 80 градусов в течение 6 часов. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной колонкой непосредственно при следующих условиях (Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 45 мл/мин; Градиент: от 8% В до 80% В за 20 мин; 254/220 нм) с получением трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (170 мг, 88,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=469$.

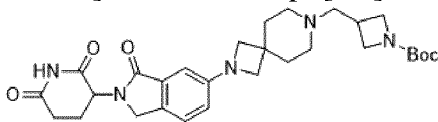
Стадия 5: Получение 3-(6-[2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



К раствору трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (100,0 мг, 0,213 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДХМ (3,00 мл) добавляли ТФУ (1,00 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь

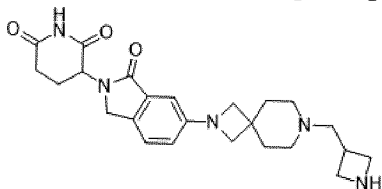
перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем его концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 369.

Стадия 6: Получение трет-бутил-3-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)азетидин-1-карбоксилата



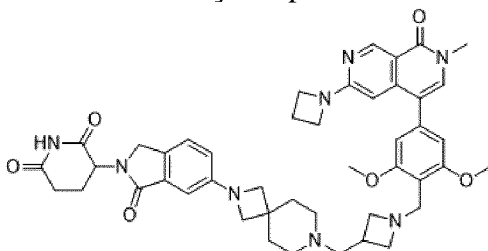
К раствору 3-(6-[2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (100,0 мг, 0,271 ммоль, 1,00 эквивалент), трет-бутил 3-формилазетидин-1-карбоксилата (50,3 мг, 0,271 ммоль, 1,00 эквивалент) в растворителе ДМФА (3,00 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (172,6 мг, 0,814 ммоль, 3,00 эквивалента). Полученный раствор перемешивали при 25 градусов в течение 3 часов. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной колонкой непосредственно при следующих условиях (Подвижная фаза А: вода (0,1% FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 45 мл/мин; Градиент: от 8% В до 80% В за 20 мин; 254/220 нм) с получением трет-бутил-3-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)азетидин-1-карбоксилата (60 мг, 41,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 538.

Стадия 7: Получение 3-[6-[7-(азетидин-3-илметил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



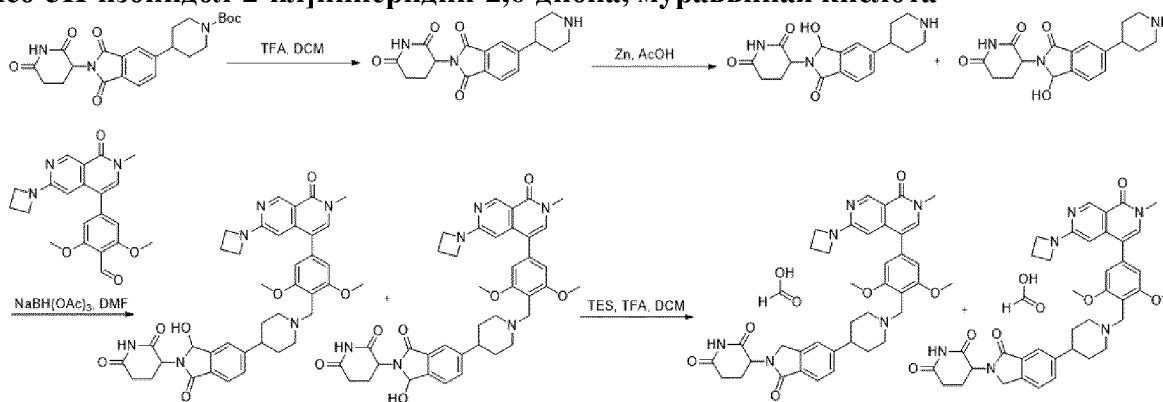
К раствору трет-бутил 3-([2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил)азетидин-1-карбоксилата (100,0 мг, 0,186 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДХМ (3,00 мл) добавляли ТФУ (1,00 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем его концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$ 438.

Стадия 8: 3-[5-(7-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)азетидин-3-ил]метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион, бис(муравьиная кислота)

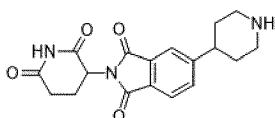


К перемешиваемому раствору 3-[5-[7-(азетидин-3-илметил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (35,0 мг, 0,080 ммоль, 1,00 эквивалент) и 4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (30,4 мг, 0,080 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДМФА (4,00 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (50,9 мг, 0,240 ммоль, 3,00 эквивалент) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода (0,05%FA), Подвижная фаза В: ACN ; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5 В до 17 В за 12 мин; 254/220 нм; RT1: 8,9-9,53 мин) с получением 3-[6-(7-[[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил)метил]азетидин-3-ил]метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона; бис(муравьиная кислота), (5,1 мг, 7,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,18 (с, 2H, FA), 7,61 (с, 1H), 7,38 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,79 (с, 2H), 6,68 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 6,18 (с, 1H), 5,08 (дд, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=16,6$ Гц, 1H), 4,18 (д, $J=16,7$ Гц, 1H), 4,11-3,97 (м, 6H), 3,86 (с, 6H), 3,82-3,69 (м, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 2,96-2,85 (м, 2H), 2,78-2,71 (м, 1H), 2,64-2,60 (м, 1H), 2,59-2,55 (м, 1H), 2,43-2,26 (м, 7H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,78-1,67 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 800,96.

Пример 64 - Получение 3-[5-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметокси фенил)метил]пиперидин-4-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона, муравьиная кислота; и 3-[6-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил)метил]пиперидин-4-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона, муравьиная кислота



Стадия 1: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-диона



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[2-(2, 6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,265 ммоль, 1,00 эквивалент) в

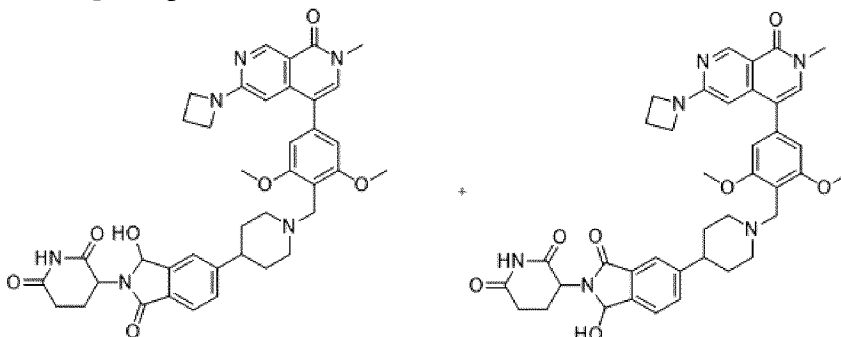
ДХМ (8 мл) добавляли ТФУ (2,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к образованию 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-диона (1,23 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 342$.

Стадия 2: Получение 3-[3-гидрокси-1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона и 3-[1-гидрокси-3-оксо-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-ил)изоиндол-1,3-диона (300,0 мг, 0,879 ммоль, 1,00 эквивалент) в AcOH (5,00 мл) добавляли Zn (574,9 мг, 8,788 ммоль, 10 эквивалентов), и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (30 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией C18 (элюирование градиентом от 0 до 11% ACN в H₂O) с получением 3-[3-гидрокси-1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона и 3-[1-гидрокси-3-оксо-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (280 мг, смесь двух региоизомеров, 92,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 344$.

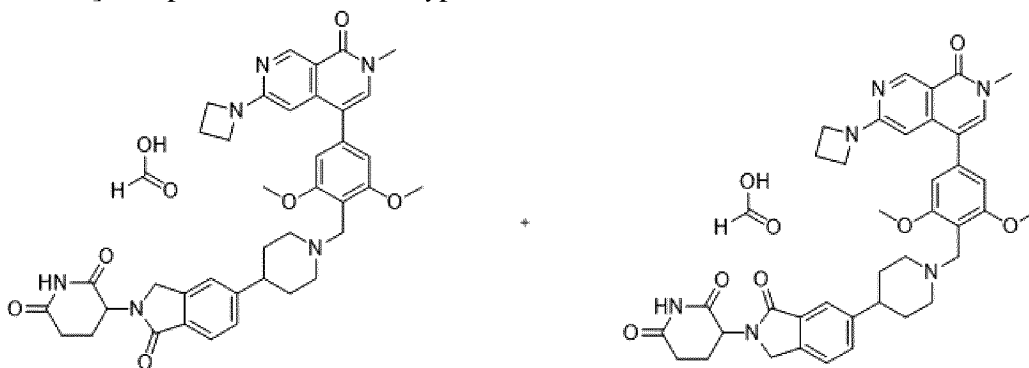
Стадия 3: Получение 3-[5-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-3-гидрокси-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона и 3-[5-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-гидрокси-3-оксо-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



К раствору 3-[3-гидрокси-1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона и 3-[1-гидрокси-3-оксо-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (смесь двух региоизомеров, 260,0 мг, 0,757 ммоль, 1,00 эквивалент), 4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-

диметоксибензальдегида (287,3 мг, 0,757 ммоль, 1 эквивалент) в ДМФА (3 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (321,0 мг, 1,514 ммоль, 2 эквивалент), и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) с получением 3-[5-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-3-гидрокси-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона и 3-[5-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-гидрокси-3-оксо-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (208 мг, смесь двух региоизомеров, 38,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 707$.

Стадия 4: Получение 3-[5-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметокси фенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона, муравьиная кислота; и 3-[6-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона, муравьиная кислота



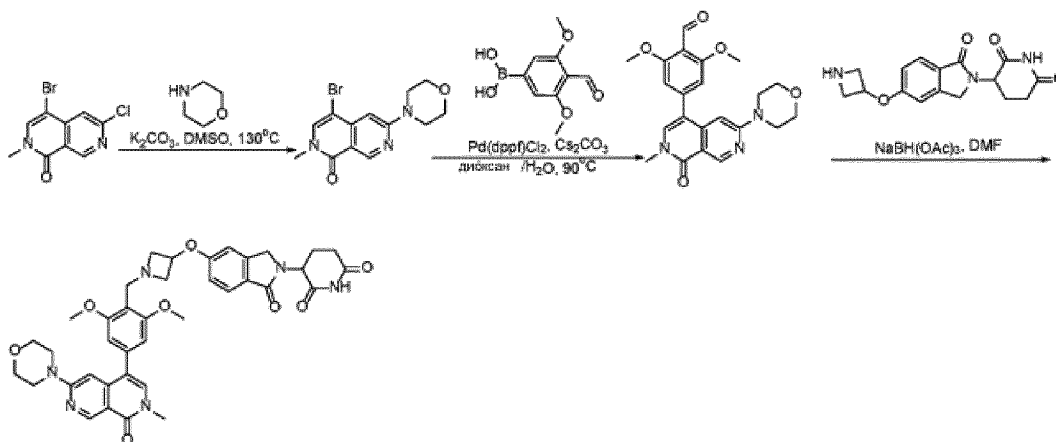
К раствору 3-[5-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-3-гидрокси-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона и 3-[5-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-гидрокси-3-оксо-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (смесь двух региоизомеров, 200,0 мг, 0,141 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДХМ (3,00 мл) добавляли ТФУ (2,00 мл, 26,926 ммоль, 95,16 эквивалент) и триэтилсилан (1,00 мл, 6,192 ммоль, 21,88 эквивалент), и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; Подвижная фаза А: вода (0,05%FA), Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 3 В до 26 В за 14 минут; 254 нм; RT1: 13,32 мин) с получением 3-[5-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (39,5 мг, 39,1%) и 3-[6-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона; муравьиная кислота (24,8 мг, 22,7%), обоих

в виде белого твердого вещества.

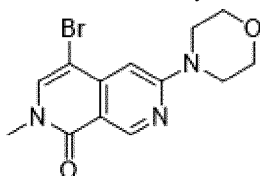
Для 3-[5-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,16 (с, 1H, FA), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,39 (дд, $J=7,8$, 1,4 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,10 (дд, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,01 (т, $J=7,4$ Гц, 4H), 3,84 (с, 6H), 3,69 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,05 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,92 (ддд, $J=17,3$, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H), 2,60-2,55 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 4H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,78-1,65 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 691,35.

Для 3-[6-[1-([4-[6-(азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона; муравьиная кислота: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,18 (с, FA), 7,62 (с, 1H), 7,58-7,48 (м, 3H), 6,75 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,10 (дд, $J=13,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,41 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,01 (т, $J=7,4$ Гц, 4H), 3,84 (с, 6H), 3,63 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,00 (д, $J=11,0$ Гц, 2H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,24 (т, $J=11,3$ Гц, 2H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,73-1,62 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 691,55.

Пример 65 - Получение 3-(5-[1-([2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)азетидин-3-ил]окси]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



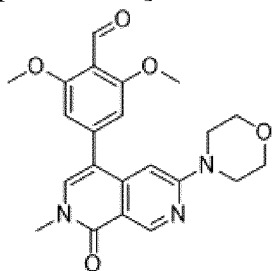
Стадия 1: получение 4-бром-2-метил-6-(морфолин-4-ил)-2,7-нафтиридин-1-она



К перемешиваемому раствору 4-бром-6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (547,00 мг, 2,000 ммоль, 1,00 эквивалент) и морфолина (522,71 мг, 6,000 ммоль, 3,00 эквивалент) в ДМСО (6,00 мл) добавляли K_2CO_3 (1382,00 мг, 10,000 ммоль, 5,00 эквивалентов). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 130°C в атмосфере

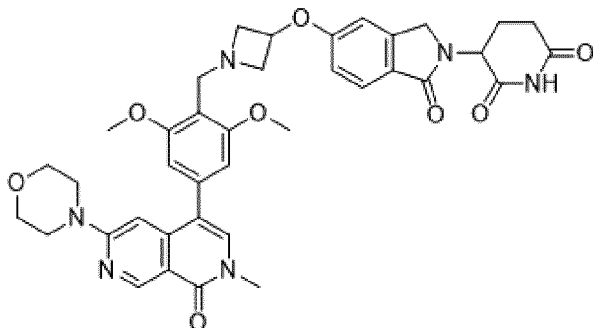
азота. Реакционную смесь разбавляли ЕА (100 мл). Полученную смесь промывали 3×100 мл воды и 1×100 мл насыщенного солевого раствора. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом от 0 до 10% MeOH в ДХМ. Очищенные фракции выпаривали досуха с получением 4-бром-2-метил-6-(морфолин-4-ил)-2,7-нафтиридин-1-она (541 мг, 83,44%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.

Стадия 2: Получение 2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]бензальдегида



К раствору 4-бром-2-метил-6-(морфолин-4-ил)-2,7-нафтиридин-1-она (540,00 мг, 1,666 ммоль, 1,00 эквивалент) и 4-формил-3,5-диметоксифенилбороновой кислоты (454,73 мг, 2,165 ммоль, 1,30 эквивалент), Cs_2CO_3 (1628,20 мг, 4,997 ммоль, 3,00 эквивалент) в H_2O (1,00 мл) и диоксан (5,00 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (136,03 мг, 0,167 ммоль, 0,10 эквивалента) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч при 90°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом от 0 до 10% MeOH в ДХМ. Очищенные фракции выпаривали досуха с получением 2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]бензальдегида (356 мг, 52,20%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.

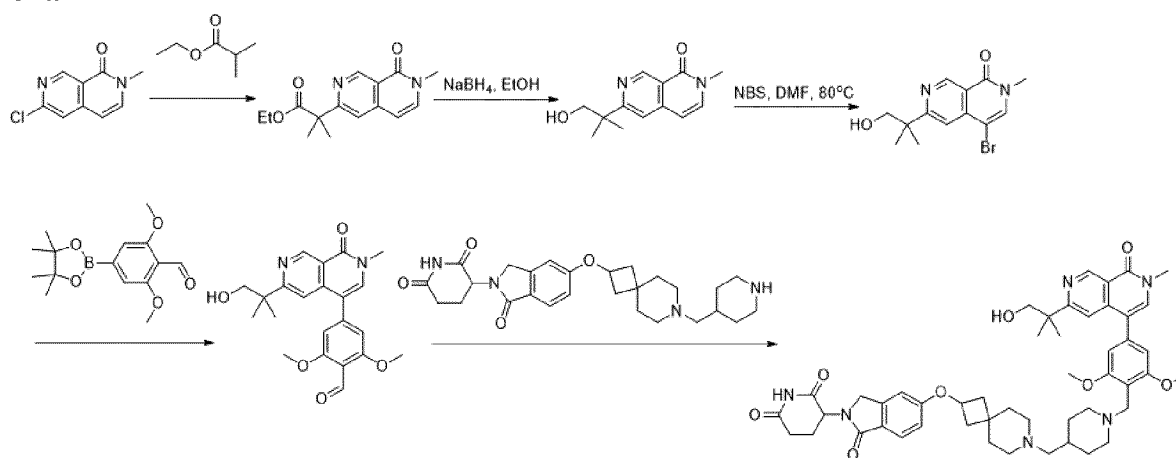
Стадия 3: Получение 3-(5-[[1-([2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)азетидин-3-ил]окси]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона



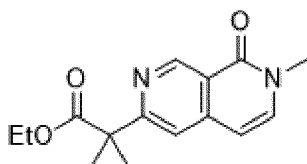
К перемешиваемому раствору 3-[5-(азетидин-3-илокси)-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (100,00 мг, 0,317 ммоль, 1,00 эквивалента) и 2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]бензальдегида (129,85 мг, 0,317 ммоль, 1,00 эквивалента) в ДМФА добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (134,43 мг, 0,634 ммоль, 2,00

эквивалента) по каплям при комнатной температуре в атмосфере воздуха в течение 2 часов. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной флэш-хроматографии в следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор, УФ 254 нм. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: Xselect CSH F-pheny OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05%FA); Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 30 мл/мин; Градиент: от 13 В до 33 В за 14 мин; 254/220 нм; RT1: 12,85 мин) с получением 3-(5-[[1-([2,6-диметокси-4-[2-метил-6-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]фенил]метил)азетидин-3-ил]окси]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 44,15%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,18 (с, 1H), 7,80 (т, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,09 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 6,88 (с, 2H), 6,63 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 5,40-5,20 (м, 1H), 5,15 (дд, $J=13,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,77 (ддд, $J=24,3, 12,5, 6,8$ Гц, 2H), 4,65 (д, $J=22,0$ Гц, 2H), 4,48 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,44-4,28 (м, 2H), 3,96 (д, $J=23,6$ Гц, 6H), 3,78 (т, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,61 (с, 3H), 3,56 (д, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,93 (ддд, $J=18,5, 13,5, 5,3$ Гц, 1H), 2,80 (ддд, $J=17,5, 4,6, 2,3$ Гц, 1H), 2,49 (кд, $J=13,2, 4,7$ Гц, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 709$.

Пример 66 - Получение 3-[5-[(7-[[1-([4-[6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



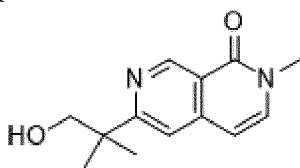
Стадия 1: Получение этил-2-метил-2-(7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)пропаноата



К перемешиваемой смеси LDA (825,63 мг, 7,707 ммоль, 1,5 эквивалент) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли этилизобутират (895,28 мг, 7,707 ммоль, 1,5 эквивалента) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли 6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-он

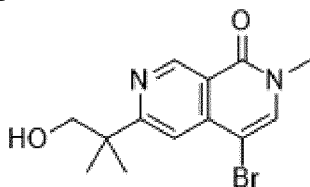
(1,00 г, 5,138 ммоль, 1,00 эквивалент) в ТГФ (1 мл) по каплям в течение 2 мин при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водным NH_4Cl (5 мл) при 0°C . Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией в следующих условиях (Подвижная фаза А: вода (0,3% FA); Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 80 мл/мин; Градиент: 5% В до 50% В за 30 мин) с получением этил-2-метил-2-(7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)пропаноата (320 мг, 11,35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=275$.

Стадия 2: Получение 6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она



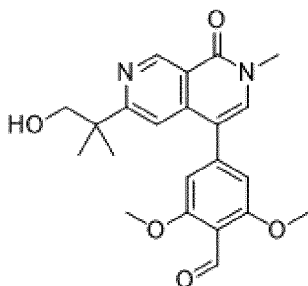
К перемешиваемой смеси этил-2-метил-2-(7-метил-8-оксо-2,7-нафтиридин-3-ил)пропаноата (240,00 мг, 0,875 ммоль, 1,00 эквивалент) в EtOH (20,00 мл) порциями добавляли LiBH_4 (209,64 мг, 9,624 ммоль, 11,00 эквивалентов) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) с получением 6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (120 мг, 53,14%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=233$.

Стадия 3: Получение 4-бром-6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она



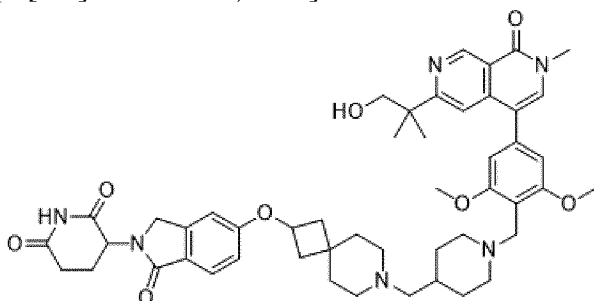
К перемешиваемой смеси 6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (90,00 мг, 0,387 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДМФА (1,00 мл) добавляли NBS (82,75 мг, 0,465 ммоль, 1,2 эквивалента) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 80°C в атмосфере азота. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (17:1) с получением 4-бром-6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (80 мг, 66,35%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=311$.

Стадия 4: Получение 4-[6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида



К раствору 4-бром-6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (50,00 мг, 0,161 ммоль, 1,00 эквивалент) и 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (70,41 мг, 0,241 ммоль, 1,50 эквивалент) в диоксане (2,00 мл) и воде (0,40 мл) добавляли K_3PO_4 (102,32 мг, 0,482 ммоль, 3,00 эквивалента) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (11,28 мг, 0,016 ммоль, 0,10 эквивалента). После перемешивания в течение 16 часов при 80°C в атмосфере азота, Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали $CH_2Cl_2/MeOH$ (17:1) с получением 4-[6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (38 мг, 53,69%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+=397$.

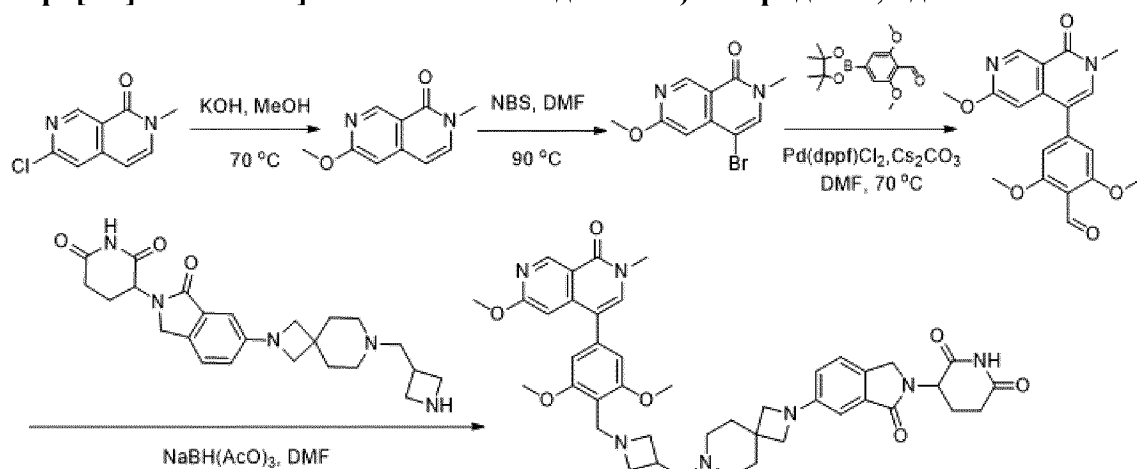
Стадия 5: Получение 3-[5-[(7-[[1-([4-[6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]метил]-7-азастиро[3.5]нонан-2-ил)окси]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона



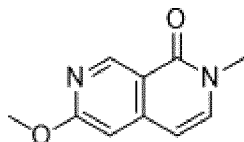
К перемешиваемой смеси 4-[6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксибензальдегида (80,00 мг, 0,202 ммоль, 1,00 эквивалент) и 3-(1-оксо-5-[[7-(пиперидин-4-илметил)-7-азастиро[3.5]нонан-2-ил)окси]-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (96,98 мг, 0,202 ммоль, 1,00 эквивалент) в ДМФА (1,00 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (85,54 мг, 0,404 ммоль, 2,00 эквивалента) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD Колонка 19*150 мм 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода (0,05%ТФУ); Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 12 В до 24 В за 12 мин; 254/220 нм; RT1:9,07 мин) с получением 3-[5-[(7-[[1-([4-[6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил]-2,6-диметоксифенил]метил)пиперидин-4-ил]метил]-7-

азаспиро[3.5]нонан-2-ил)окси]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (73,3 мг, 41,60%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,42 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,70-7,61 (м, 2H), 7,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 5,05 (дд, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,87 (к, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,43-4,32 (м, 2H), 4,26 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 3,91 (с, 6H), 3,55 (с, 3H), 3,45 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 3,37 (с, 4H), 3,23-3,14 (м, 1H), 3,10-2,83 (м, 6H), 2,61 (д, $J=16,6$ Гц, 2H), 2,45-2,33 (м, 2H), 2,08 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 1,87 (д, $J=28,7$ Гц, 9H), 1,55-1,41 (м, 2H), 1,27 (с, 6H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=861$.

Пример 67 - Получение 3-(6-[7-[(1-[2,6-диметокси-4-(6-метокси-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]метил]азетидин-3-ил)метил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона

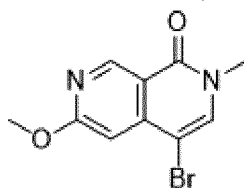


Стадия 1: Получение 6-метокси-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она



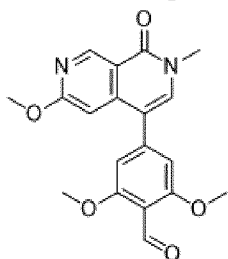
Смесь 6-хлор-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (1,00 г, 5,138 ммоль, 1,00 экв.) и КОН (0,43 г, 7,707 ммоль, 1,50 экв.) в MeOH (10,00 мл) перемешивали в течение 4 часов при 70°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли 100 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением 6-метокси-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (800 мг, 81,86%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=191$.

Стадия 2: Получение 4-бром-6-метокси-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она



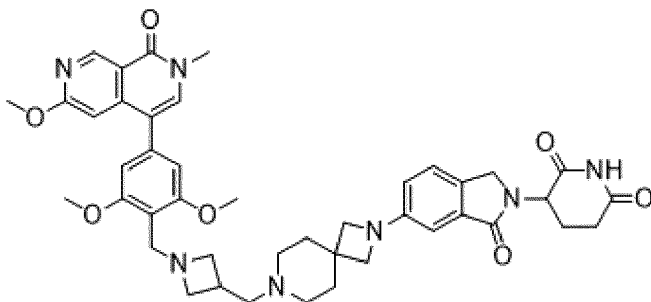
Смесь 6-метокси-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (800,00 мг, 4,206 ммоль, 1,00 экв.) и NBS (898,33 мг, 5,047 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (10,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли 100 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 4-бром-6-метокси-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (600 мг, 53,01%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 269.

Стадия 3: Получение трет-бутил-4-[3-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксохиназолин-6-ил]типеразин-1-карбоксилата



Смесь 4-бром-6-метокси-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (600,00 мг, 2,230 ммоль, 1,00 экв.), 4-боранил-2,6-диметоксибензальдегида (396,86 мг, 2,230 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (163,15 мг, 0,223 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (1452,94 мг, 4,459 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (10,00 мл) перемешивали в течение 4 часов при 70°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли 100 мл воды, полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 2,6-диметокси-4-(6-метокси-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида (100 мг, 12,66%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 355.

Стадия 4: Получение 3-(6-[7-[(1-[2,6-диметокси-4-(6-метокси-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]метил]азетидин-3-ил)метил]-2,7-дизаастиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)типеридин-2,6-диона



Смесь 2,6-диметокси-4-(6-метокси-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида (80,00 мг, 0,226 ммоль, 1,00 экв.), 3-[6-[7-(азетидин-3-илметил)-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (98,78 мг, 0,226 ммоль, 1,00 экв.) и NaBH(АсО)₃ (95,69 мг, 0,452 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (2,00 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Без дополнительной обработки смесь очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка 5 мкм, 19*150 мм; Подвижная фаза А: Вода (0,05% FA), Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 13 В до 20 В за 15 мин; 254/220 нм; RT:13,18-14 мин) с получением 3-(6-[7-[(1-[2,6-диметокси-4-(6-метокси-2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]метил]азетидин-3-ил)метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1-оксо-3Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (11,8 мг, 6,74%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 9,25 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,96-6,72 (м, 5H), 5,14 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,49-4,30 (м, 4H), 4,27-4,07 (м, 2H), 3,99 (д, J=9,8 Гц, 9H), 3,78 (с, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,59-3,48 (м, 5H), 3,27-3,01 (м, 2H), 3,00-2,69 (м, 2H), 2,50 (дд, J=13,1, 4,8 Гц, 1H), 2,35 - 2,00 (м, 5H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ 776.

Пример 68 - Тест конкурентного связывания TR-FRET бромодомена BRD9

Данный пример демонстрирует способность соединений по данному изобретению биохимически ингибировать бромодомен BRD9 в анализе конкурентного связывания.

Процедура: His-Flag-BRD9 (P133-K239; Swiss Prot Q9H8M2; SEQ ID NO:1 mgsshhhhhhhenlyfq/gdykdddkgslevlfqg/PAENESTPIQQLLENFLRQLQRKDPHGFFAFPVTD AIAPGYSMIHKHPMDFGTMKDKIVANEYKSVTEFKADFKLMCDNAMTYNRPDTVYYKL AKKILHAGFKMMSK) клонировали, экспрессировали, очищали, а затем обрабатывали протеазой TEV. Расщепленную метку His удаляли очисткой. Связывание биотинилированного низкомолекулярного лиганда BRD9 оценивали с помощью платформы LANCE® TR-FRET (PerkinElmer), и соединения анализировали на ингибирующую активность против данного взаимодействия.

Результаты: Смесь биотинилированного лиганда и SureLight™ аллофикоцианин-стрептавидин (APC-SA, PerkinElmer AD0201) в 50 mM HEPES (pH 7,4), 50 mM NaCl, 1 mM ТСЕР (pH 7), 0,01% (об./об.) Твин-20, 0,01% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина добавляли в белый 384-луночный планшет PerkinElmer Proxiplate Plus. Затем к Proxiplate добавляли ДМСО или 3-кратно серийно разбавленные соединения с последующим добавлением Flag-BRD9. После 10-минутной инкубации при комнатной температуре добавляли анти-FLAG Eu-W1024 (PerkinElmer, AD0273). Конечную реакционную смесь, которая содержала 3,75 нМ биотинилированного лиганда, 3 нМ Flag-BRD9, 7,5 нМ SureLight™ аллофикоцианин-стрептавидин и 0,2 нМ анти-FLAG Eu-W1024, инкубировали при комнатной температуре в течение 90 минут.

Затем планшеты считывали на планшет-ридере PerkinElmer Envision, чтобы определить коэффициент эмиссии при 665 нм на 615 нм. Данные нормализовали к контролю ДМСО (100%) и контролю без белка (0%), а затем подгоняли к четырехпараметрической нелинейной кривой для расчета IC₅₀ (мкМ), как проиллюстрировано в Таблице 5. Как иллюстрируют результаты в Таблице 5, ряд

соединений по настоящему описанию демонстрирует значение $IC_{50} < 1$ мкМ для связывания BRD9, что указывает на их сродство к нацеливанию на BRD9.

Таблица 5. TR-FRET связывания бромодомена

Соединение №	TR-FRET бромодомена BRD9 IC_{50} (нМ)
B1	++++
B2	++++
B3	+++
B4	+++
B5	+++
B6	+++
D1	++++
D2	++++
D3	++++
D4	++++
D5	+++
D6	+++
D7	++++
D8	+++
D9	++
D10	+++
D11	+++
D12	++++
D13	++
D14	+++
D15	++++
D16	++++
D17	+++
D18	++++
D19	++++
D20	++++
D21	++++
D22	+++
D23	++++
D24	+++

D25	+
D26	+++
D27	++++
D28	++++
D29	++++
D30	++++
D31	+++

«+» указывает на ингибирующее действие ≥ 1000 нМ;

«++» указывает на ингибирующее действие ≥ 100 нМ;

«+++» указывает на ингибирующее действие ≥ 10 нМ;

«++++» указывает на ингибирующее действие < 10 нМ;

“NT” означает не тестировали

Пример 69 - Анализ деструкции SYO1 BRD9 NanoLuc

Данный пример демонстрирует способность соединений по данному описанию для деструкции слитого белка нанолуцифераза-BRD9 в анализе клеточной деструкции.

Методика: Была создана стабильная клеточная линия SYO-1, экспрессирующая 3xFLAG-NLuc-BRD9. В день 0 клетки высевали в 30 мкл среды в каждую лунку 384-луночного планшета для культивирования клеток. Плотность посева составляла 8000 клеток/лунку. В день 1 клетки обрабатывали 30 нл ДМСО или 30 нл 3-кратно серийно разведенных ДМСО соединений (10 точек в дубликатах с 1 мкМ в качестве конечной максимальной дозы). Затем планшеты инкубировали в течение 6 часов в стандартном инкубаторе для культур тканей и уравнивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Активность нанолуциферазы измеряли, добавляя 15 мкл свежеприготовленного реагента для анализа люциферазы Nano-Glo (Promega N1130), встряхивая планшеты в течение 10 минут и считывая биолюминесценцию с помощью считывающего устройства EnVision.

Результаты: % Ингибирования рассчитывали по следующей формуле: % Ингибирования = $100 \times (\text{Lum}_{\text{НС}} - \text{Lum}_{\text{Образец}}) / (\text{Lum}_{\text{НС}} - \text{Lum}_{\text{LC}})$. Клетки, обработанные ДМСО, использовали в качестве высокого контроля (НС) и 1 мкМ клеток, обработанных стандартным известным деструктором BRD9, использовали в качестве низкого контроля (LC). Данные подгоняли под четырехпараметрическую нелинейную кривую для расчета значений IC_{50} (мкМ) как изображено в Таблице 6А, Таблице 6В и Таблице 6С. Как продемонстрировано результатами в Таблице 6А, Таблице 6В и Таблице 6С, ряд соединений по настоящему описанию демонстрирует значение $\text{IC}_{50} < 1$ мкМ для деструкции BRD9, что указывает на их использование в качестве соединений для снижения уровней и/или активность BRD9 и их потенциал для лечения заболеваний, связанных с BRD9.

Таблица 6А. Деструкция SYO1 BRD9-NanoLuc

Соединение №	IC ₅₀ (нМ) деструкции SYO1 BRD9-NanoLuc
D1	++++
D2	++
D3	+++
D4	++
D5	++
D6	+++
D7	++++
D8	+++
D9	+
D10	+++
D11	++
D12	+++
D13	+
D14	++
D15	++++
D16	++++
D17	++++
D18	++++
D19	++++
D20	++++
D21	++++
D22	++
D23	++++
D24	+++
D25	++
D26	+++
D27	++++
D28	++++
D29	++++
D30	++++
D31	++

«+» указывает на ингибирующее действие ≥ 1000 нМ;

«++» указывает на ингибирующее действие ≥ 100 нМ;

«+++» указывает на ингибирующее действие ≥ 10 нМ;

«++++» указывает на ингибирующее действие < 10 нМ;

“NT” означает не тестировали

Таблица 6В. Деструкция SYO1 BRD9-NanoLuc

Соединение №	IC ₅₀ (нМ) деструкции SYO1 BRD9-NanoLuc
D32	++++
D33	++++
D34	++++
D35	++++
D36	++++
D37	++++
D38	++++
D39	++++
D40	++++
D41	++++
D42	++++
D43	+
D44	+++
D45	++
D46	++++
D47	+++
D48	++++
D49	++++
D50	++++
D51	++++
D52	++++
D53	++++
D54	++++
D55	++++
D56	++++
D57	++++
D58	++++
D59	++++
D60	++++

D61	++++
D62	++++
D63	++++
D64	++
D65	++++
D66	++++
D67	++++
D68	++++
D69	++++
D70	++++
D71	++++
D72	++++
D73	++++
D74	+++
D75	++++
D76	++++
D77	++++
D78	++++
D79	++++
D80	++++
D81	++++
D82	++++
D83	++++
D84	+++
D85	++++
D86	++++
D87	++++
D88	+++
D89	++++
D90	++++
D91	++++
D92	++++
D93	++++
D94	+++

D95	++++
D96	++++
D97	++++
D98	++++
D99	++++
D100	++++
D101	++++
D102	++++
D103	++++
D104	++++
D105	++++
D106	++++
D107	++++
D108	++++
D109	++++
D110	++++
D111	++++
D112	++++
D113	++++
D114	++++
D115	++++
D116	++++
D117	+++
D118	++++
D119	+++
D120	++++
D121	++++
D122	++++
D123	++++
D124	++++
D125	++++
D126	++++
D127	++++
D128	++++

D129	++++
D130	++++
D131	++++
D132	++++
D133	++++
D134	++++
D135	++++
D136	++++
D137	++++
D138	++++
D139	++++
D140	++++
D141	++++
D142	++++
D143	++++
D144	++++
D145	++++
D146	++++
D147	++++
D148	++++
D149	++++
D150	++++
D151	++++
D152	++++
D153	++++
D154	++++
D155	++++
D156	++++
D157	++++
D158	++++
D159	++++
D160	++++
D161	++++
D162	++++

D163	++++
D164	++++
D165	+++
D166	++++
D167	++++
D168	++++
D169	+++
D170	++++
D171	++++
D172	+++
D173	++++
D174	++++
D175	+
D176	++++
D177	++++
D178	++++
D179	+
D180	++++
D181	+
D182	++++
D183	+
D184	++++

«+» указывает на ингибирующее действие ≥ 1000 нМ;

«++» указывает на ингибирующее действие ≥ 100 нМ;

«+++» указывает на ингибирующее действие ≥ 10 нМ;

«++++» указывает на ингибирующее действие < 10 нМ;

“NT” означает не тестировали

Таблица 6С. Деструкция SYO1 BRD9-NanoLuc

Соединение №	IC ₅₀ (нМ) деструкции SYO1 BRD9-NanoLuc
D185	++++
D186	++++
D187	++++
D188	++++
D189	++++
D190	++++

D191	++
D192	++++
D193	++++
D194	++++
D195	++++
D196	++++
D197	++++
D198	++++
D199	++++
D200	++++
D201	++++
D202	++++
D203	++++
D204	++++
D205	+++
D206	++++
D207	++++
D208	++++
D209	++++
D210	++++
D211	++++
D212	++++
D213	++++
D214	++++
D215	++++
D216	++++
D217	++++
D218	++++
D219	++++
D220	++++
D221	++++
D222	++++
D223	++++
D224	++++

D225	++++
D226	++++
D227	++++
D228	++++
D229	++++
D230	++++
D231	++++
D232	++++
D233	++++
D234	++++
D235	++++
D236	++++
D237	++++
D238	++++
D239	++++
D240	++++
D241	++++
D242	++++
D243	++++
D244	++++
D245	++++
D246	++++
D247	++++
D248	++++
D249	++
D250	++
D251	+
D252	+++
D253	+
D254	++++
D255	++++
D256	++++
D257	++++
D258	++++

D259	+
D260	++++
D261	+
D262	++++
D263	++++
D264	++++
D265	++++
D266	++
D267	++++
D268	++++
D269	++++
D270	+++
D271	++++
D272	++++
D273	++++
D274	++++
D275	++++
D276	++++
D277	++++
D278	++++
D279	++++
D280	++++
D281	++++
D282	+++
D283	++
D284	++++
D285	+
D286	++++
D287	++++
D288	++++
D289	++++
D290	++++
D291	++++
D292	+++

D293	++++
D294	++++
D295	++++
D296	++++
D297	++++
D298	++++
D299	++++
D300	++++
D301	++++
D302	++++
D303	++++
D304	++++
D305	++++
D306	++++
D307	++++
D308	++++
D309	++++
D310	++++
D311	++++
D312	++++
D313	++++
D314	++++
D315	++++
D316	++++

«+» указывает на ингибирующее действие ≥ 1000 нМ;

«++» указывает на ингибирующее действие ≥ 100 нМ;

«+++» указывает на ингибирующее действие ≥ 10 нМ;

«++++» указывает на ингибирующее действие < 10 нМ;

“NT” означает не тестировали

Другие варианты реализации настоящего изобретения

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки в полном объеме. В тех случаях, когда в документе, включенном в настоящий документ посредством ссылки, термин в настоящей заявке определяется по-другому, приведенное в данном документе

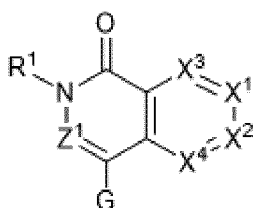
определение должно служить определением для термина.

Хотя изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами реализации настоящего изобретения, будет понятно, что изобретение допускает дальнейшие модификации, и данная заявка предназначена для охвата любых вариаций, использования или адаптации изобретения, следуя, в целом, принципам изобретения и включая такие отклонения от настоящего описания, которые входят в известную или обычную практику в области техники, к которой относится изобретение и может быть применено к существенным признакам, изложенным в данном документе выше, и следует в объеме формулы изобретения.

Другие варианты реализации настоящего изобретения указаны в формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы **I**:

**Формула I,**

где

R¹ представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил или необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклл;

Z¹ представляет собой CR² или N;

R² представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил;

X¹ представляет собой N или CH, и X² представляет собой C-R⁷; или X¹ представляет собой C-R⁷, и X² представляет собой N или CH;

R⁷ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный сульфонамид, необязательно замещенный карбоциклл, имеющий от 3 до 6 атомов, или необязательно замещенный гетероциклл, имеющий от 3 до 6 атомов;

X³ представляет собой N или CH;

X⁴ представляет собой N или CH;

G представляет собой необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклл, C₂-C₉ гетероциклл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение, имеющее структуру **формулы II**:

A-L-B

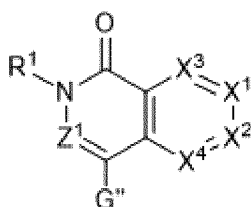
Формула II,

где

L представляет собой линкер;

B представляет собой деструктирующий фрагмент; и

A имеет структуру **формулы III**:



Формула III,

где

R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклл;

Z^1 представляет собой CR^2 или N;

R^2 представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил;

X^1 представляет собой N или CH, и X^2 представляет собой $C-R^{7''}$; или X^1 представляет собой $C-R^{7''}$, и X^2 представляет собой N или CH;

$R^{7''}$ представляет собой $\begin{array}{c} R^{7'} \\ | \\ H-N \\ | \\ A^1 \end{array}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенный амина, необязательно замещенный сульфон, необязательно замещенный сульфонамид, необязательно замещенный карбоциклл, имеющий от 3 до 6 атомов, или необязательно замещенный гетероциклл, имеющий от 3 до 6 атомов;

$R^{7'}$ представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклл;

X^3 представляет собой N или CH;

X^4 представляет собой N или CH;

G'' представляет собой $\begin{array}{c} G' \\ | \\ H-A^1 \end{array}$, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклл, C_2 - C_9 гетероциклл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил;

G' представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикллен, C_2 - C_9 гетероцикллен, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарилен; и

A^1 представляет собой связь между A и линкером,

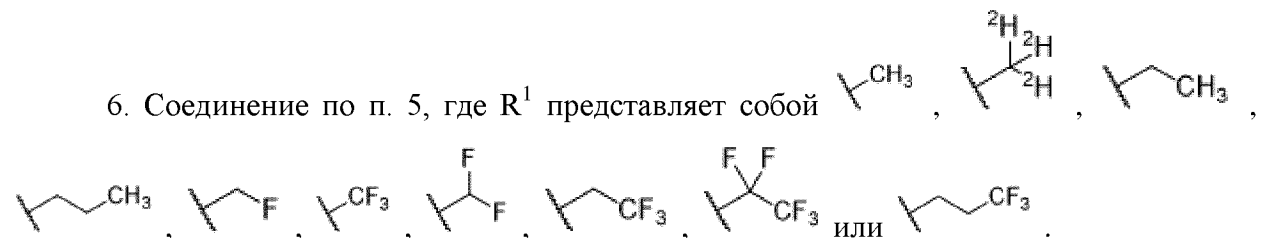
где G'' представляет собой $\begin{array}{c} G' \\ | \\ H-A^1 \end{array}$ или $R^{7''}$ представляет собой $\begin{array}{c} R^{7'} \\ | \\ H-N \\ | \\ A^1 \end{array}$,

или его фармацевтически приемлемая соль.

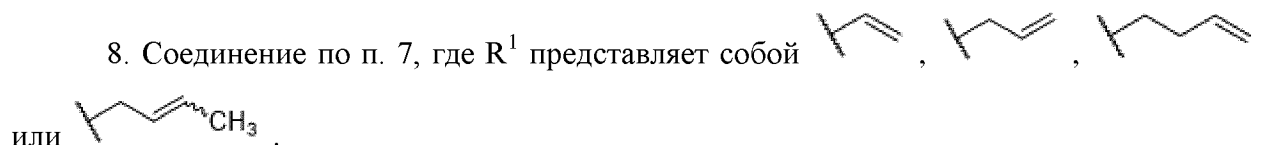
3. Соединение по п. 1 или 2, где R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил или необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл.

4. Соединение по п. 3, где R^1 представляет собой H.

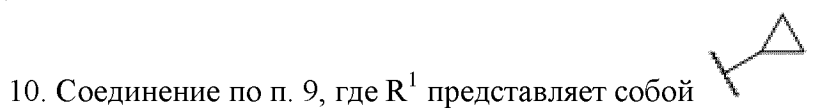
5. Соединение по п. 3, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

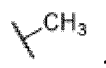


7. Соединение по п. 6, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил.

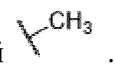


9. Соединение по п. 8, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл.



11. Соединение по п. 3, где R^1 представляет собой H или .

12. Соединение по п. 11, где R^1 представляет собой H.

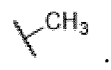
13. Соединение по п. 11, где R^1 представляет собой .

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где Z^1 представляет собой N.

15. Соединение по любому из пп. 1-13, где Z^1 представляет собой CR^2 .

16. Соединение по п. 15, где R^2 представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил.

17. Соединение по п. 16, где R^2 представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

18. Соединение по п. 17, где R^2 представляет собой H, F или .

19. Соединение по любому из пп. 2-18, где X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой $C-R^{7''}$.

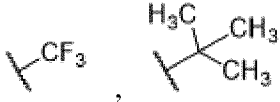
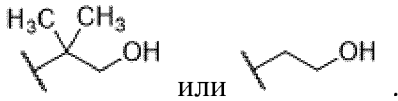
20. Соединение по любому из пп. 2-18, где X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой $C-R^{7''}$.

21. Соединение по любому из пп. 2-18, где X^1 представляет собой $C-R^{7''}$, и X^2 представляет собой N.

22. Соединение по любому из пп. 2-18, где X^1 представляет собой $C-R^{7''}$, и X^2 представляет собой NH.

23. Соединение по любому из пп. 2-22, где $R^{7''}$ представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный карбоциклл, имеющий от 3 до 6 атомов, или необязательно замещенный гетероциклл, имеющий от 3 до 6 атомов.

24. Соединение по п. 23, где $R^{7''}$ представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

25. Соединение по п. 24, где $R^{7''}$ представляет собой , , или .

26. Соединение по п. 23, где $R^{7''}$ представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероарил.

27. Соединение по п. 23, где $R^{7''}$ представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси или необязательно замещенный амино.

28. Соединение по п. 26 или 27, где $R^{7''}$ представляет собой $-NR^3R^4$ или $-OR^4$, где R^3 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, и R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

29. Соединение по п. 28, где $R^{7''}$ представляет собой $-NR^3R^4$.

30. Соединение по п. 29, где X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой $C-NR^3R^4$.

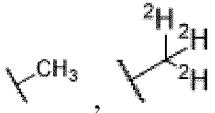
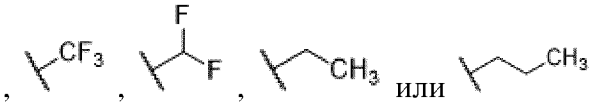
31. Соединение по п. 29, где X^1 представляет собой $C-NR^3R^4$, и X^2 представляет собой N.

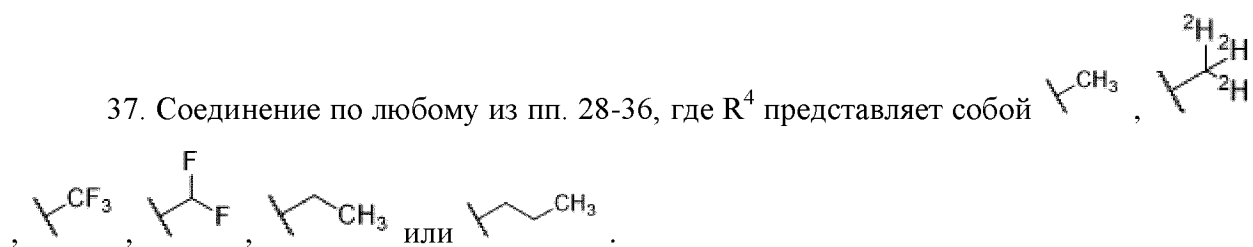
32. Соединение по п. 28, где R^7 представляет собой $-OR^4$.

33. Соединение по п. 32, где X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой $C-OR^4$.

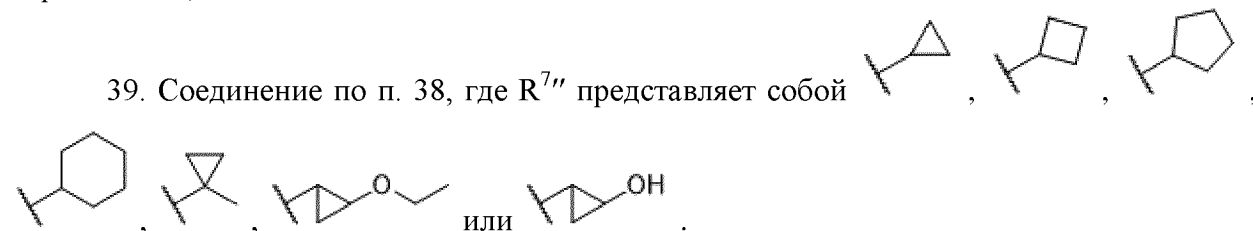
34. Соединение по п. 32, где X^1 представляет собой $C-OR^4$, и X^2 представляет собой N.

35. Соединение по любому из пп. 28-34, где R^3 представляет собой H.

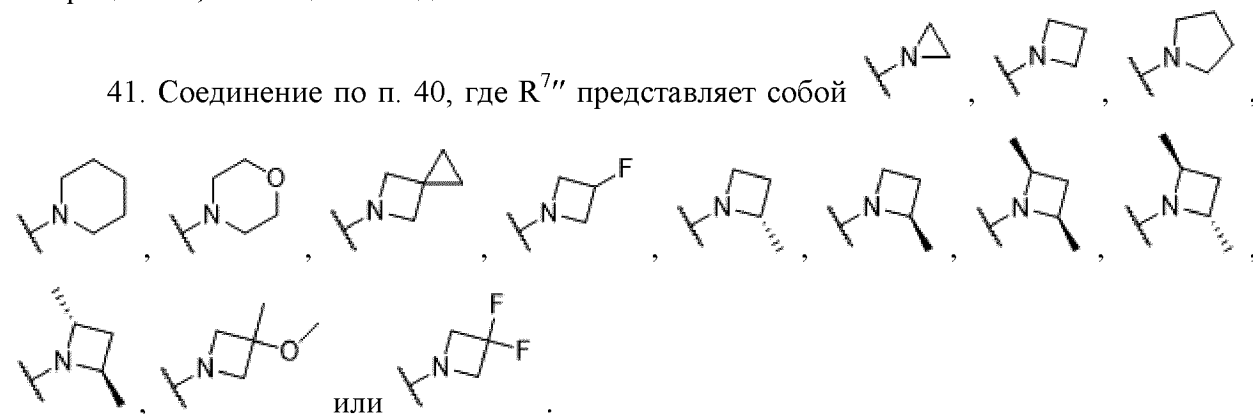
36. Соединение по любому из пп. 28-35, где R^3 представляет собой , , или .



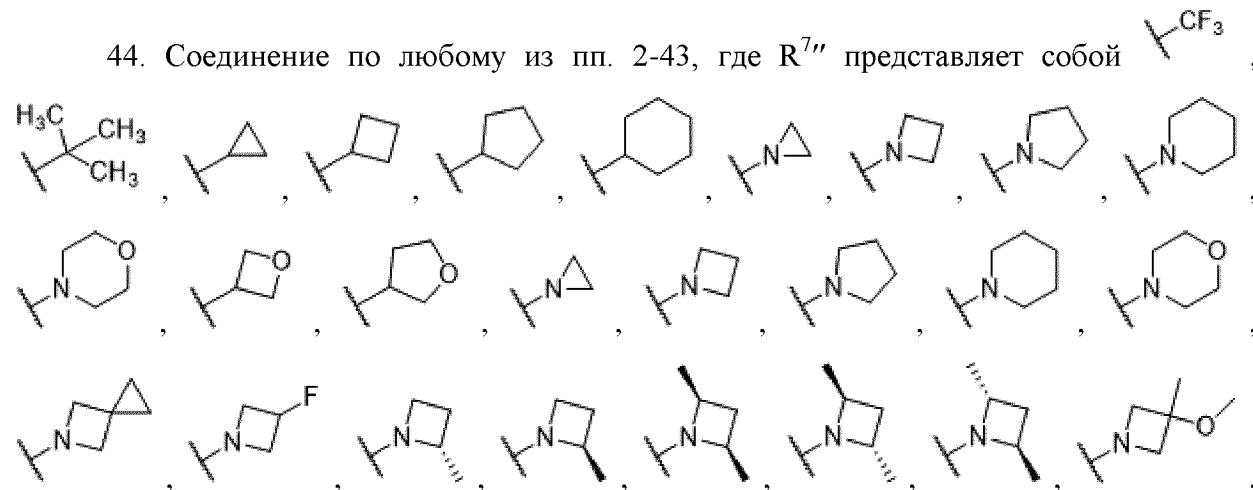
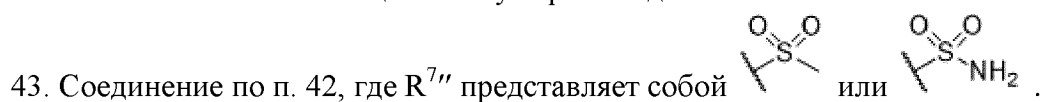
38. Соединение по п. 23, где $R^{7''}$ представляет собой необязательно замещенный карбоцикл, имеющий от 3 до 6 атомов.

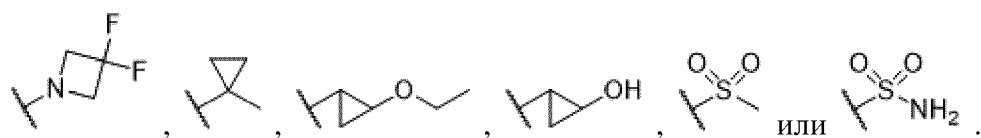


40. Соединение по п. 23, где $R^{7''}$ представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, имеющий от 3 до 6 атомов.

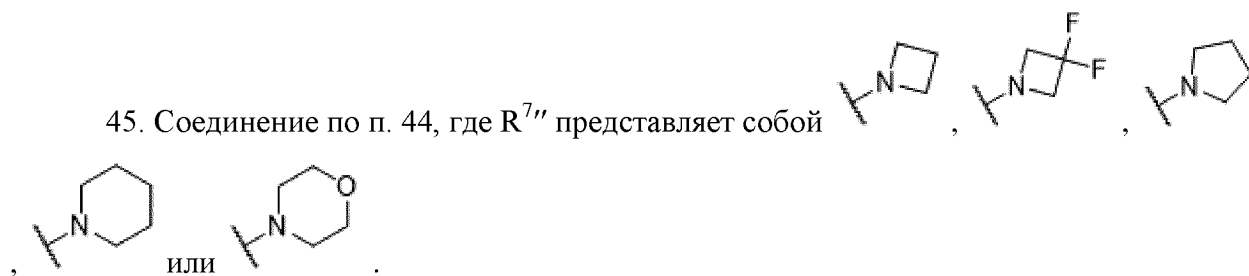


42. Соединение по п. 23, где $R^{7''}$ представляет собой необязательно замещенный сульфон или необязательно замещенный сульфонамид.

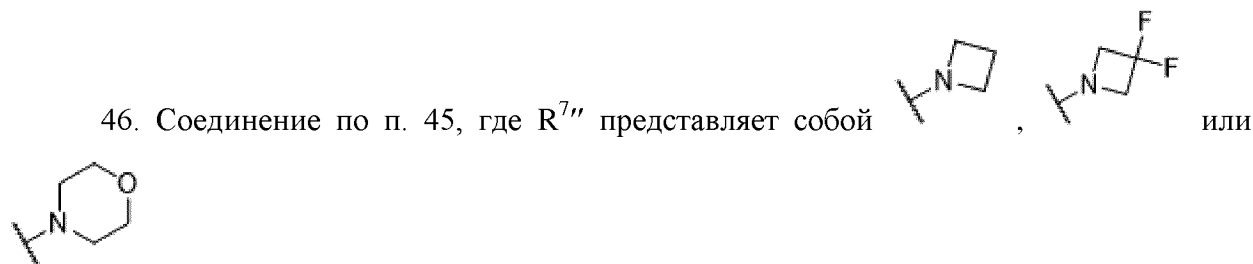




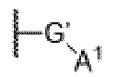
45. Соединение по п. 44, где $R^{7''}$ представляет собой



46. Соединение по п. 45, где $R^{7''}$ представляет собой

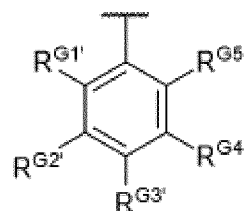


47. Соединение по любому из пп. 2-46, где G'' представляет собой



48. Соединение по п. 47, где G' представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил.

49. Соединение по п. 48, где G' представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен.



50. Соединение по п. 49, где G' представляет собой

где
каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} , и R^{G5} , независимо представляет собой H, A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный -O- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный - C_1 - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный - C_1 - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{G1} , и R^{G2} , R^{G2} , и R^{G3} , R^{G3} , и R^{G4} , и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из

них присоединен, объединяются с образованием ; и

(M) необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, любой из которых необязательно замещен A¹,

причем один из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} представляет собой A¹, или (M) замещен A¹.

51. Соединение по п. 50, где каждый из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, A¹, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоцикл или необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₂-C₅ гетероцикл; или R^{G1} и R^{G2}, R^{G2} и R^{G3}, R^{G3} и R^{G4}, и/или R^{G4} и R^{G5}, вместе с атомами углерода, к которым каждый из них

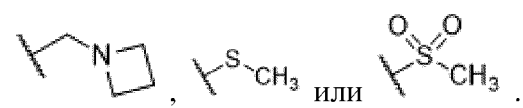
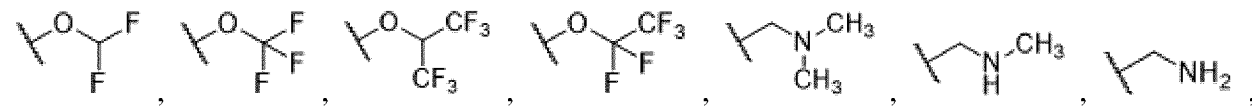
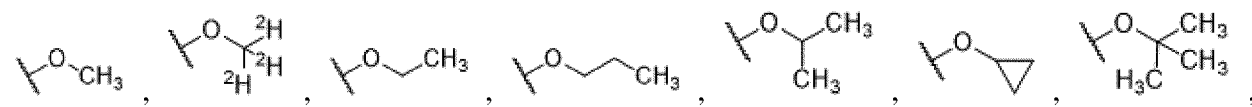
присоединен, объединяются с образованием (M); и

(M) необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, любой из которых необязательно замещен A¹,

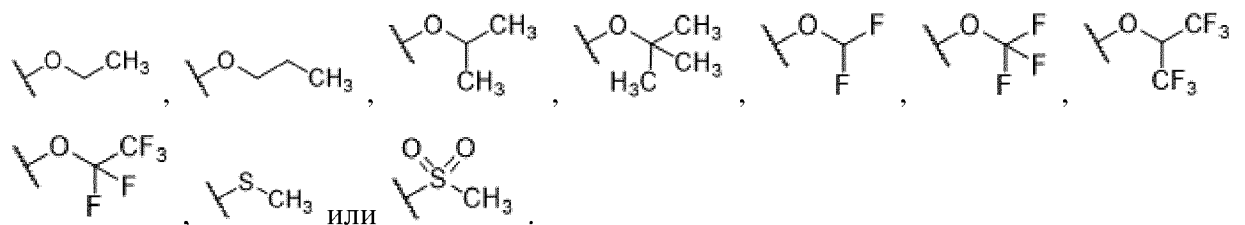
причем один из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} представляет собой A¹, или (M) замещен A¹.

52. Соединение по п. 51, где каждый из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, A¹, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоцикл или необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₂-C₅ гетероцикл.

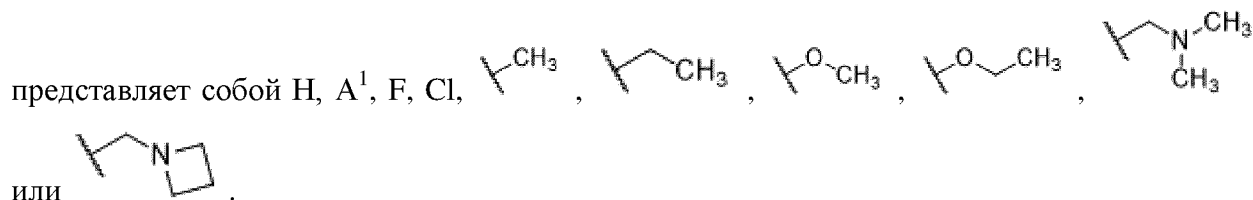
53. Соединение по п. 52, где каждый из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, A¹, F, Cl, , , , ,



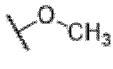
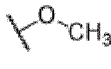
54. Соединение по п. 53, где каждый из R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, A¹, F, , , , , ,

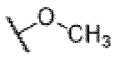
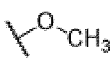


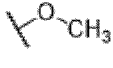
55. Соединение по п. 54, где каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} , независимо

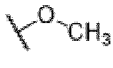


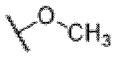
56. Соединение по п. 55, где R^{G3} представляет собой A^1 .

57. Соединение по п. 55, где R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой A^1 ; R^{G4} представляет собой ; и R^{G5} представляет собой H.

58. Соединение по п. 55, где R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой A^1 ; R^{G4} представляет собой H; и R^{G5} представляет собой .

59. Соединение по п. 55, где R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой A^1 ; R^{G4} представляет собой Cl или F; и R^{G5} представляет собой H.

60. Соединение по п. 55, где R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой A^1 ; R^{G4} представляет собой H; и R^{G5} представляет собой H.

61. Соединение по п. 55, где R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ; R^{G3} представляет собой A^1 ; R^{G4} представляет собой ; и R^{G5} представляет собой H.

62. Соединение по п. 51, где R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с

образованием ; и

 необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклил, который необязательно замещен A^1 ,

причем один из $R^{G1'}$, $R^{G2'}$, $R^{G3'}$, $R^{G4'}$ и $R^{G5'}$ представляет собой A^1 , или замещен A^1 .



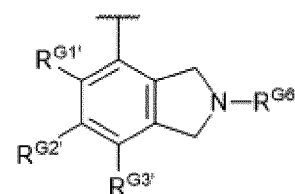
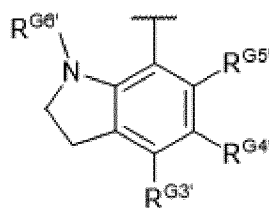
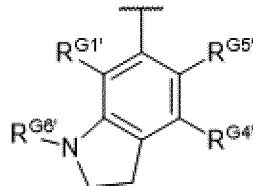
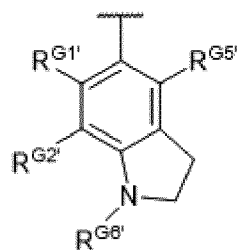
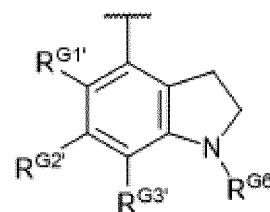
63. Соединение по п. 51, где $R^{G1'}$ и $R^{G2'}$, $R^{G2'}$ и $R^{G3'}$, $R^{G3'}$ и $R^{G4'}$ и/или $R^{G4'}$ и $R^{G5'}$, вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием ; и

необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, который необязательно замещен A^1 ,

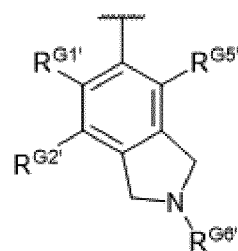
причем один из $R^{G1'}$, $R^{G2'}$, $R^{G3'}$, $R^{G4'}$ и $R^{G5'}$ представляет собой A^1 , или замещен A^1 .



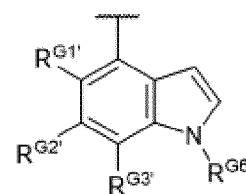
64. Соединение по п. 62, где G' представляет собой



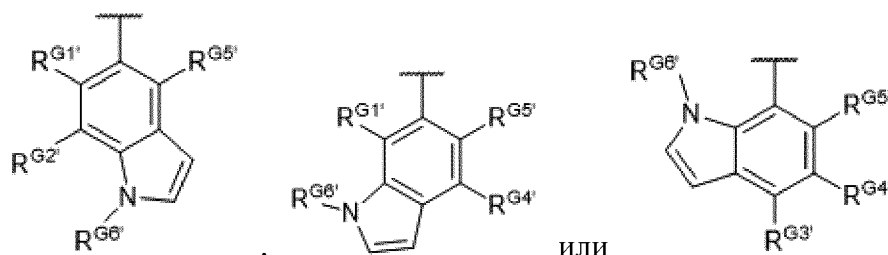
или



, где $R^{G6'}$ представляет собой H, A^1 или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.



65. Соединение по п. 63, где G' представляет собой



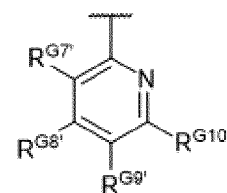
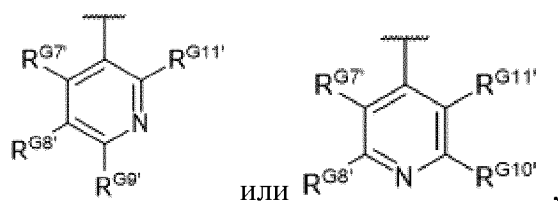
, где $R^{G6'}$ представляет собой H , A^1 или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил

66. Соединение по п. 64 или 65, где $R^{G6'}$ представляет собой H , A^1 или .

67. Соединение по п. 66, где $R^{G6'}$ представляет собой H .

68. Соединение по п. 48, где G' представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

69. Соединение по п. 68, где G' представляет собой



где

каждый из $R^{G7'}$, $R^{G8'}$, $R^{G9'}$, $R^{G10'}$ и $R^{G11'}$, независимо представляет собой H , A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O-C_3-C_6$ карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1-C_3$ алкил- C_3-C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1-C_3$ алкил- C_2-C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или $R^{G7'}$ и $R^{G8'}$, $R^{G8'}$ и $R^{G9'}$, $R^{G9'}$ и $R^{G10'}$, и/или $R^{G10'}$ и $R^{G11'}$, вместе с атомами углерода, к которым каждый

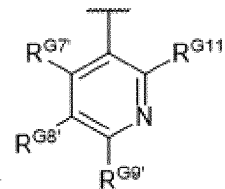
из них присоединен, объединяются с образованием ; и

 необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или C_2-C_9 гетероцикл, любой из которых необязательно замещен A^1 ,

причем один из $R^{G7'}$, $R^{G8'}$, $R^{G9'}$, $R^{G10'}$ и $R^{G11'}$ представляет собой A^1 ; или 

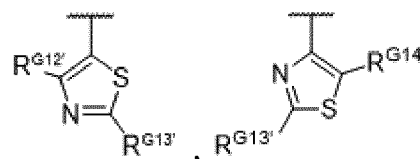
замещен A^1 .

70. Соединение по п. 69, где каждый из $R^{G7'}$, $R^{G8'}$, $R^{G9'}$, $R^{G10'}$, и $R^{G11'}$, независимо представляет собой H, A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикллил или необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикллил.

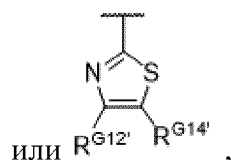


71. Соединение по п. 69 или 70, где G' представляет собой

72. Соединение по любому из пп. 69-71, где $R^{G7'}$ представляет собой H; $R^{G8'}$ представляет собой ---O---CH_3 ; $R^{G9'}$ представляет собой A^1 ; и $R^{G11'}$ представляет собой H.



73. Соединение по п. 68, где G' представляет собой



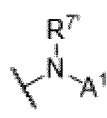
где

каждый из $R^{G12'}$, $R^{G13'}$, и $R^{G14'}$, независимо представляет собой H, A^1 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикллил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикллил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикллил, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикллил, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикллил, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или $R^{G12'}$ и $R^{G14'}$, вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с

образованием $\textcircled{M}$; и

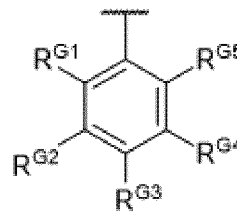
$\textcircled{M}$ необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикллил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикллил, любой из которых необязательно замещен A^1 ,

причем один из $R^{G12'}$, $R^{G13'}$, и $R^{G14'}$ представляет собой A^1 ; или $\textcircled{M}$ замещен A^1 .

74. Соединение по любому из пп. 2-22, где $R^{7''}$ представляет собой .

75. Соединение по п. 74, где G'' представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил.

76. Соединение по п. 75, где G'' представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил.



77. Соединение по п. 76, где G'' представляет собой

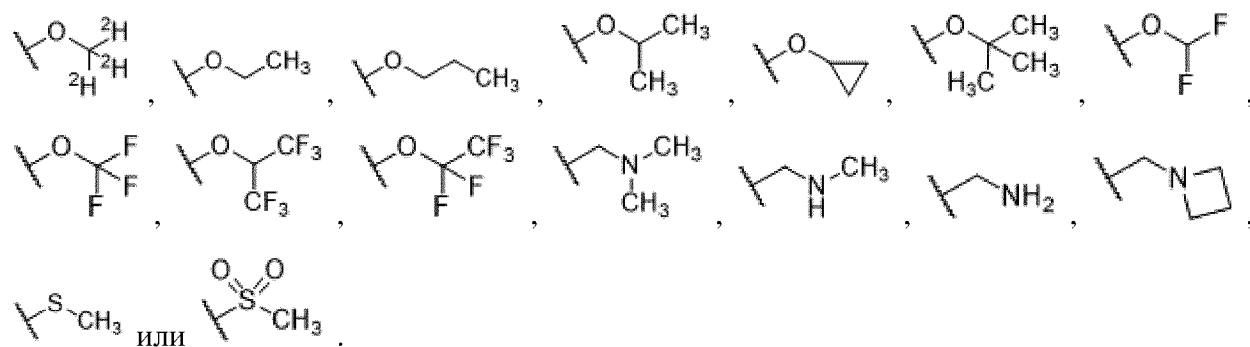
где

каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} , и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла, необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла.

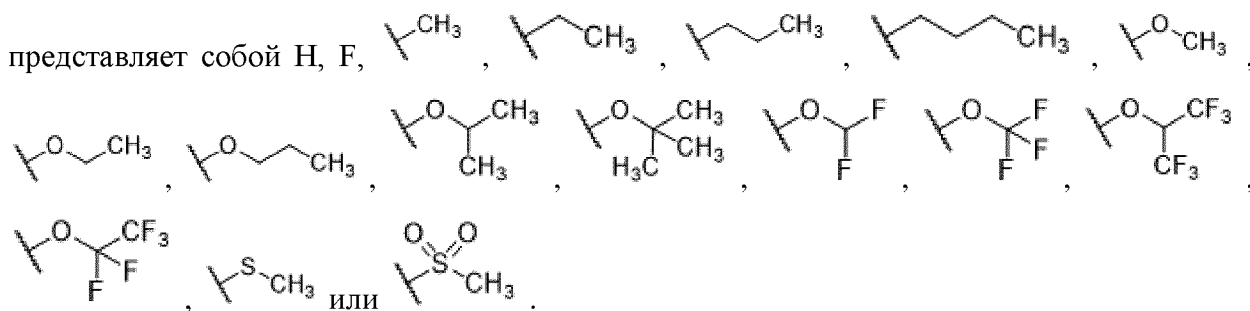
78. Соединение по п. 77, где каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл или необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл; или R^{G1} и R^{G2} , R^{G2} и R^{G3} , R^{G3} и R^{G4} , и/или R^{G4} и R^{G5} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла.

79. Соединение по п. 78, где каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл или необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл.

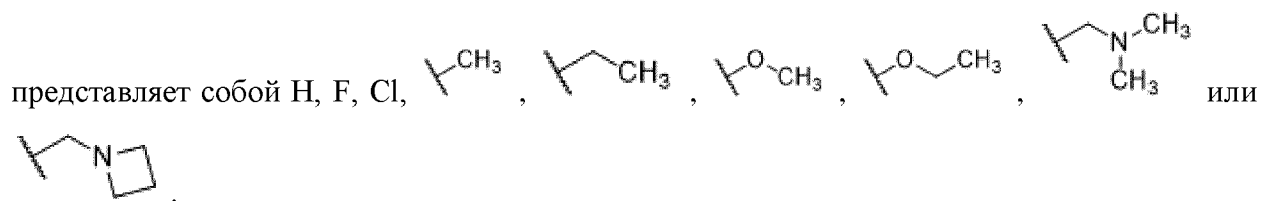
80. Соединение по п. 79, где каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, F, Cl, , , , , ,



81. Соединение по п. 80, где каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо представляет собой H, F,



82. Соединение по п. 81, где каждый из R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} независимо



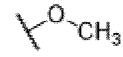
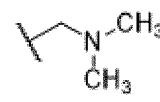
83. Соединение по п. 82, где два или более R^{G1} , R^{G2} , R^{G3} , R^{G4} и R^{G5} представляет собой H.

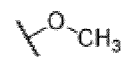
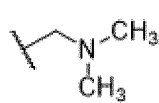
84. Соединение по п. 83, где R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ---O---CH_3 ; R^{G3} представляет собой $\text{---N(CH}_3)_2$; R^{G4} представляет собой ---O---CH_3 ; и R^{G5} представляет собой H.

85. Соединение по п. 83, где R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ---O---CH_3 ; R^{G3} представляет собой $\text{---N(CH}_3)_2$; R^{G4} представляет собой H; и R^{G5} представляет собой ---O---CH_3 .

86. Соединение по п. 83, где R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой ---O---CH_3 ; R^{G3} представляет собой $\text{---N(CH}_3)_2$; R^{G4} представляет собой Cl или F; и R^{G5} представляет собой H.

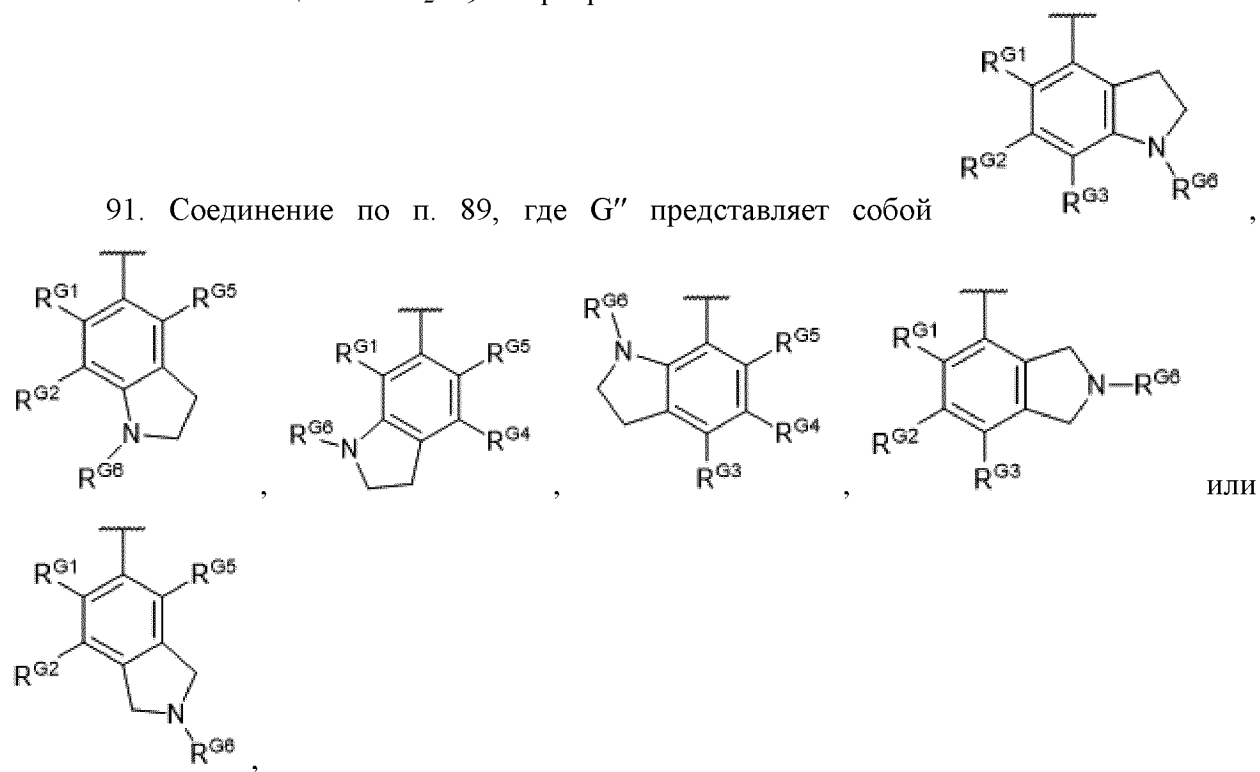
87. Соединение по п. 83, где R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой

 ; R^{G3} представляет собой  ; R^{G4} представляет собой H; и R^{G5} представляет собой H.

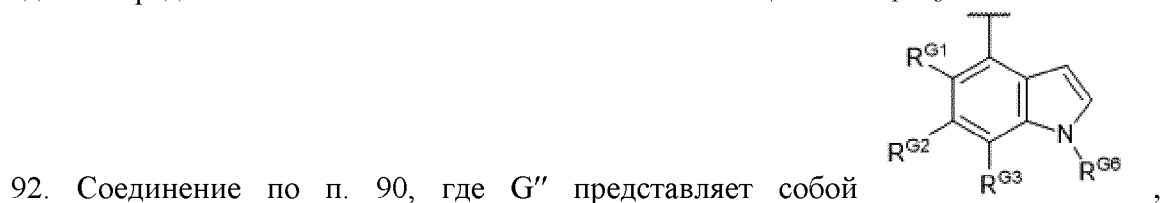
88. Соединение по п. 83, где R^{G1} представляет собой H; R^{G2} представляет собой  ; R^{G3} представляет собой  ; R^{G4} представляет собой  ; и R^{G5} представляет собой H.

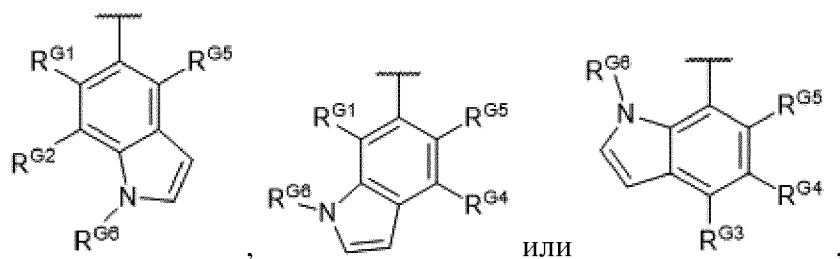
89. Соединение по п. 78, где R^{G1} и R^{G2}, R^{G2} и R^{G3}, R^{G3} и R^{G4}, и/или R^{G4} и R^{G5}, вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂-C₉ гетероциклила.

90. Соединение по п. 78, где R^{G1} и R^{G2}, R^{G2} и R^{G3}, R^{G3} и R^{G4}, и/или R^{G4} и R^{G5}, вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂-C₉ гетероарила.



где R^{G6} представляет собой H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил.



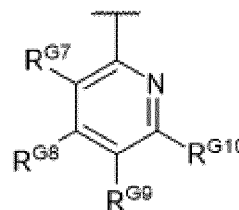


где R^{G6} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

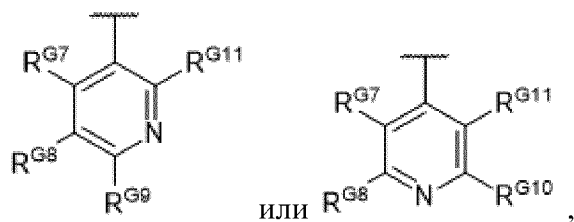
93. Соединение по п. 91 или 92, где R^{G6} представляет собой H или ---CH_3 .

94. Соединение по п. 93, где R^{G6} представляет собой H.

95. Соединение по п. 75, где G'' представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил.



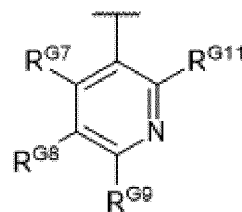
96. Соединение по п. 95, где G'' представляет собой



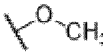
где

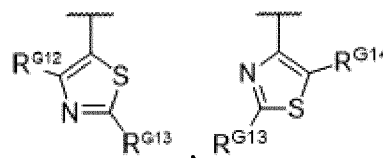
каждый из R^{G7} , R^{G8} , R^{G9} , R^{G10} и R^{G11} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_3 - C_6 карбоцикл, необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{G7} и R^{G8} , R^{G8} и R^{G9} , R^{G9} и R^{G10} , и/или R^{G10} и R^{G11} , вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла, необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероарила или C_2 - C_9 гетероцикла.

97. Соединение по п. 96, где каждый из R^{G7} , R^{G8} , R^{G9} , R^{G10} и R^{G11} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный $-O$ - C_3 - C_6 карбоцикл или необязательно замещенный $-C_1$ - C_3 алкил- C_2 - C_5 гетероцикл.

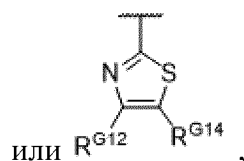


98. Соединение по п. 96 или 97, где G'' представляет собой

99. Соединение по п. 98, где R^{G7} представляет собой H; R^{G8} представляет собой ; R^{G9} представляет собой H; и R^{G11} представляет собой H.



100. Соединение по п. 89, где G'' представляет собой

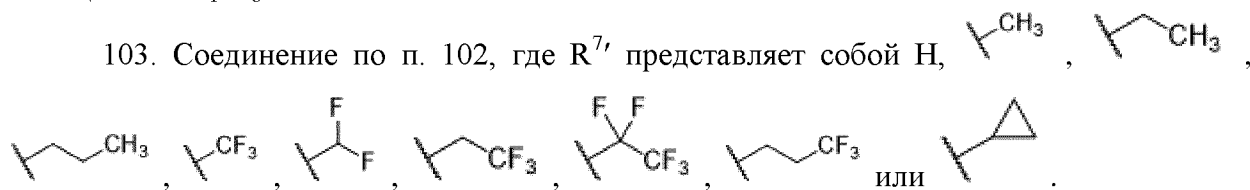


где

каждый из R^{G12}, R^{G13} и R^{G14} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоцикл, необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₃-C₆ карбоцикл, необязательно замещенный -C₁-C₃ алкил-C₂-C₅ гетероцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный amino; или R^{G12} и R^{G14}, вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного C₃-C₁₀ карбоцикла, необязательно замещенного C₂-C₉ гетероарила или необязательно замещенного C₂-C₉ гетероцикла.

101. Соединение по любому из пп. 74-100, где R^{7'} представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл.

102. Соединение по п. 101, где R^{7'} представляет собой H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил.

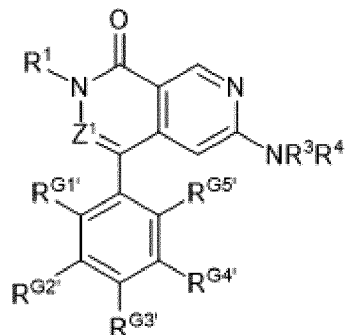


104. Соединение по п. 103, где R^{7'} представляет собой H или .

105. Соединение по п. 104, где R^{7'} представляет собой H.

106. Соединение по п. 104, где $R^{7'}$ представляет собой ,

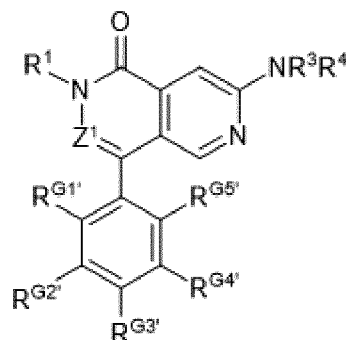
107. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы Ша:**



Формула Ша,

или его фармацевтически приемлемая соль.

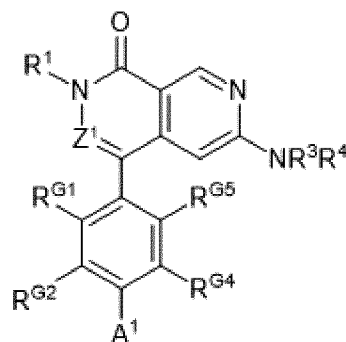
108. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы Шб:**



Формула Шб,

или его фармацевтически приемлемая соль.

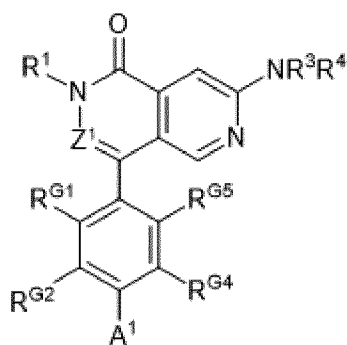
109. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы Шв:**



Формула Шв,

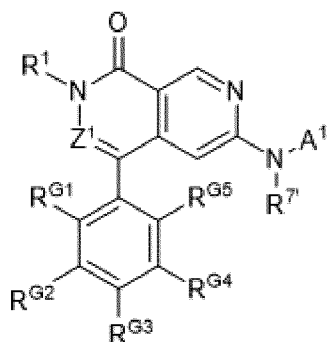
или его фармацевтически приемлемая соль.

110. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы Шг:**

**Формула IIIe,**

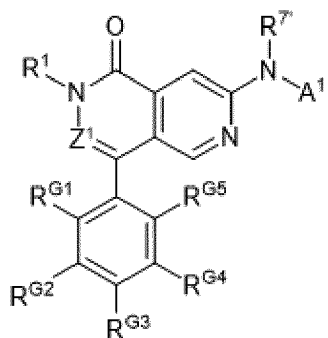
или его фармацевтически приемлемая соль.

111. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы IIIg**:

**Формула IIIg,**

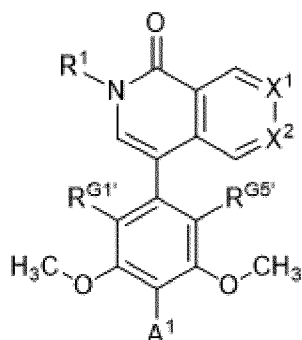
или его фармацевтически приемлемая соль.

112. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы IIIh**:

**Формула IIIh,**

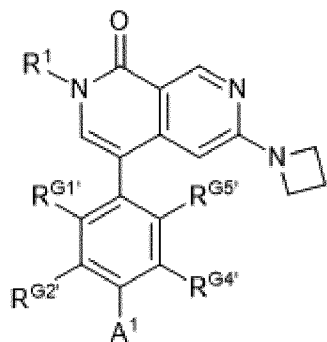
или его фармацевтически приемлемая соль.

113. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы IIIj**:

**Формула IIIj,**

или его фармацевтически приемлемая соль.

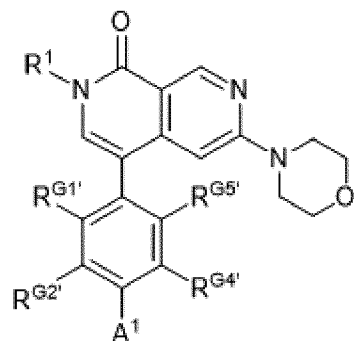
114. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы IIIн**:



Формула IIIн,

или его фармацевтически приемлемая соль.

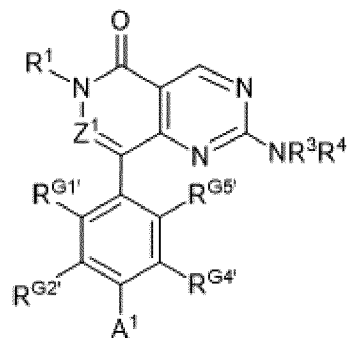
115. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы IIIо**:



Формула IIIо,

или его фармацевтически приемлемая соль.

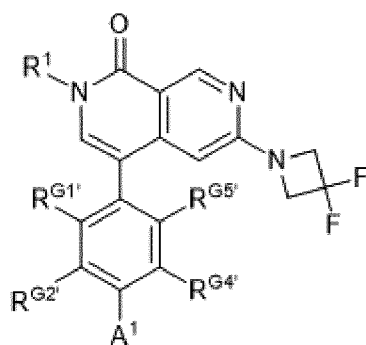
116. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы IIIс**:



Формула IIIс,

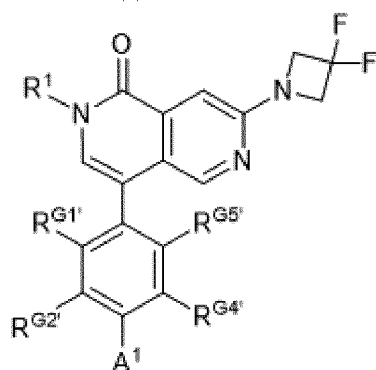
или его фармацевтически приемлемая соль.

117. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы IIIи**:

**Формула III,**

или его фармацевтически приемлемая соль.

118. Соединение по любому из пп. 2-106, где А имеет структуру **формулы IIIv**:

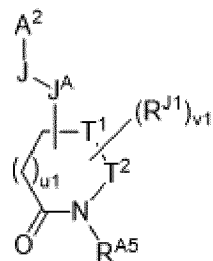
**Формула IIIv,**

или его фармацевтически приемлемая соль.

119. Соединение по любому из пп. 2-118, где деструктирующий фрагмент представляет собой фрагмент, связывающий убиквитинлигазу.

120. Соединение по п. 119, отличающееся тем, что связывающий убиквитинлигазу фрагмент включает лиганды цереблona, лиганды IAP (ингибиторы апоптоза), мышинный двойной 2 гомолог (MDM2) или лиганды фон Гиппеля-Линдау (VHL) или их производные или аналоги.

121. Соединение по п. 119 или 120, где деструктирующий фрагмент содержит структуру **формулы Y**:

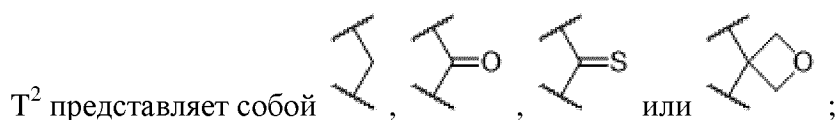
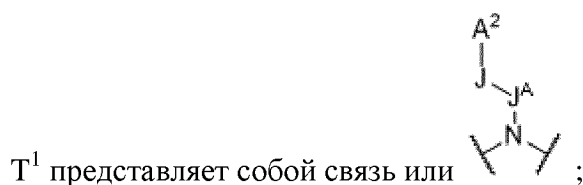
**Формула Y,**

где

A² представляет собой связь между деструктирующим фрагментом и линкером;

v1 равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u1 равно 1, 2 или 3;

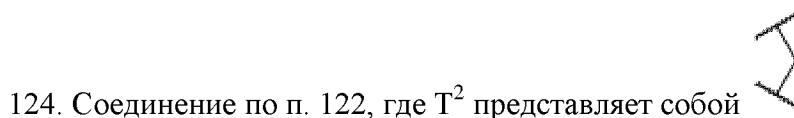
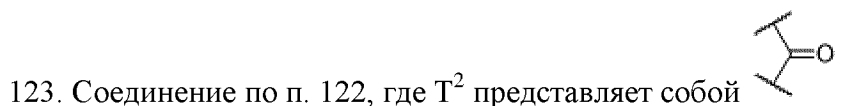


R^{5A} представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил;

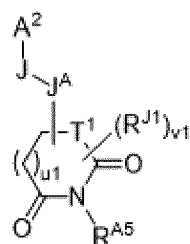
каждый R^{J1} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил;

J^A отсутствует, представляет собой O, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил; и

J отсутствует, представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклический, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арилен, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклический или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, или его фармацевтически приемлемая соль.



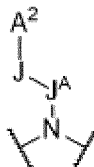
125. Соединение по любому из пп. 121-124, где структура **формулы Y** имеет структуру **формулы Y1**:



Формула Y1,

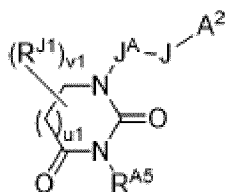
или его фармацевтически приемлемая соль.

126. Соединение по п. 125, где T^1 представляет собой связь.



127. Соединение по п. 125, где T^1 представляет собой .

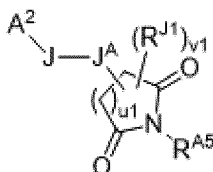
128. Соединение по любому из пп. 121-127, где структура **формулы Y** имеет структуру **формулы Y2**:



Формула Y2,

или его фармацевтически приемлемая соль.

129. Соединение по любому из пп. 121-127, где структура **формулы Y** имеет структуру **формулы Z**:



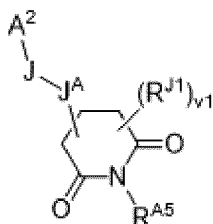
Формула Z,

или его фармацевтически приемлемая соль.

130. Соединение по любому одному из пп. 121-129, где u1 равно 2.

131. Соединение по п. 130, где структура **формулы Z** имеет структуру **формулы**

AA0:



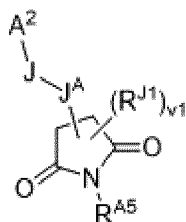
Формула AA0,

или его фармацевтически приемлемая соль.

132. Соединение по любому одному из пп. 121-129, где u1 равно 1.

133. Соединение по п. 132, где структура **формулы Z** имеет структуру **формулы**

AB:



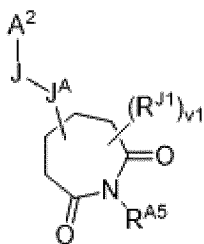
Формула AB,

или его фармацевтически приемлемая соль.

134. Соединение по любому одному из пп. 121-129, где u1 равно 3.

135. Соединение по п. 134, где структура **формулы Z** имеет структуру **формулы**

AC:

**Формула АС,**

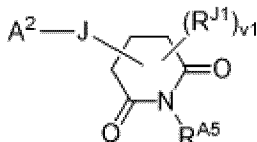
или его фармацевтически приемлемая соль.

136. Соединение по любому из пп. 121-135, где J^A отсутствует.

137. Соединение по любому из пп. 121-135, где J^A представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

138. Соединение по п. 137, где J^A представляет собой .

139. Соединение по п. 138, где структура формулы **AA0** имеет структуру формулы **AA0**:

**Формула АА,**

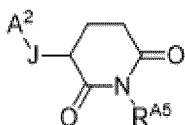
или его фармацевтически приемлемая соль.

140. Соединение по любому из пп. 121-139, где v_1 равно 0, 1, 2 или 3.

141. Соединение по п. 140, где v_1 равно 0.

142. Соединение по п. 141, где структура формулы **АА** имеет структуру формулы

AA1:

**Формула АА1,**

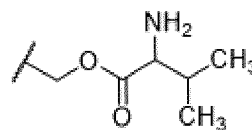
или его фармацевтически приемлемая соль.

143. Соединение по любому из пп. 121-142, где R^{A5} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

144. Соединение по п. 143, где R^{A5} представляет собой H.

145. Соединение по п. 143, где R^{A5} представляет собой метил.

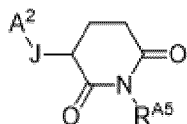
146. Соединение по любому из пп. 121-142, где R^{A5} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил.



147. Соединение по п. 146, где R^{A5} представляет собой

148. Соединение по п. 139, где структура формулы **АА** имеет структуру формулы

AA1:

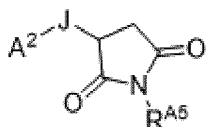


Формула AA1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

149. Соединение по п. 133, где структура формулы **AB** имеет структуру формулы

AB1:

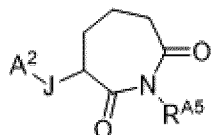


Формула AB1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

150. Соединение по п. 135, где структура формулы **AC** имеет структуру формулы

AC1:



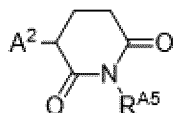
Формула AC1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

151. Соединение по любому из пп. 121-150, где J отсутствует.

152. Соединение по п. 151, где структура **формулы AA1** имеет структуру

формулы AA2:



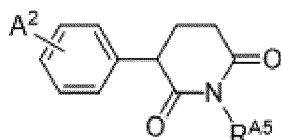
Формула AA2,

или его фармацевтически приемлемая соль.

153. Соединение по любому из пп. 121-150, где J представляет собой необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклилен или необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен.

154. Соединение по п. 153, где структура формулы **AA** имеет структуру формулы

AA4:

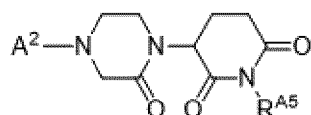


Формула AA4,

или его фармацевтически приемлемая соль.

155. Соединение по любому из пп. 121-150, где J представляет собой необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклилен или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил.

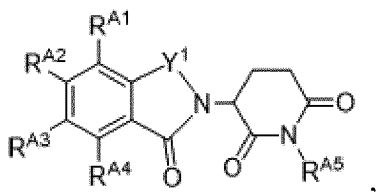
156. Соединение по п. 155, где структура **формулы АА** имеет структуру **формулы АА3**:



Формула АА3,

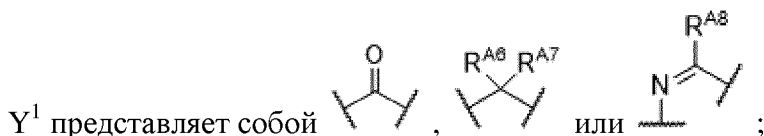
или его фармацевтически приемлемая соль.

157. Соединение по п. 155, где структура **формулы АА** имеет структуру **формулы А**:



Формула А

где

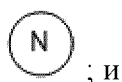


R^{A5} представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил;

R^{A6} представляет собой H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил; и R^{A7} представляет собой H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил; или R^{A6} и R^{A7}, вместе с атомом углерода, с которым каждый связан, образуют необязательно замещенный C₃-C₆ карбоцикл или необязательно замещенный C₂-C₅ гетероцикл; или R^{A6} и R^{A7}, вместе с атомом углерода, с которым каждый связан, образуют необязательно замещенный C₃-C₆ карбоцикл или необязательно замещенный C₂-C₅ гетероцикл;

R^{A8} представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил;

каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A², галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3}, и/или R^{A3} и R^{A4}, вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием



 необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил или C₂-C₉ гетероцикл, любой из которых необязательно замещен A²,

причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A² или  замещен A², или его фармацевтически приемлемая соль.

158. Соединение по п. 157, где каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A², галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3}, и/или R^{A3} и R^{A4}, вместе с атомами углерода,

к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием  ; и

 необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил или C₂-C₉ гетероцикл, любой из которых необязательно замещен A²,

причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A² или  замещен A², или его фармацевтически приемлемая соль.

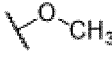
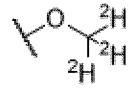
159. Соединение по п. 158, где каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой H, A², галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоцикл, гидроксил, необязательно замещенный амино; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3}, или R^{A3} и R^{A4}, вместе с атомами углерода, к

которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием  ; и

 необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, который необязательно замещен A²,

причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A², или  замещен A².

160. Соединение по п. 159, где каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо

представляет собой H, A², F, , ,  или ; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3}, или R^{A3} и R^{A4}, вместе с атомами углерода, к которым каждый из них

присоединен, объединяются с образованием ; и

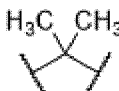
 необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, который необязательно замещен A²,

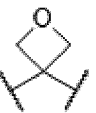
причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A², или  замещен A².

161. Соединение по любому из пп. 157-160, где Y¹ представляет собой  или .

162. Соединение по п. 161, где Y¹ представляет собой .

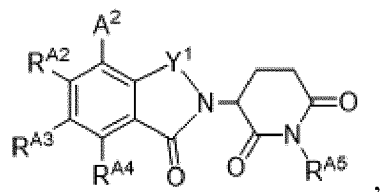
163. Соединение по п. 161, где Y¹ представляет собой .

164. Соединение по п. 163, где Y¹ представляет собой , , ,

, ,  или .

165. Соединение по п. 164, где Y¹ представляет собой .

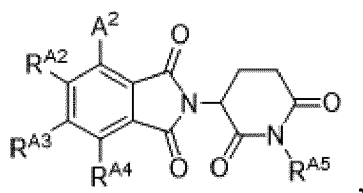
166. Соединение по любому из пп. 157-165, где структура **формулы А** имеет структуру формулы **A1**:



Формула A1

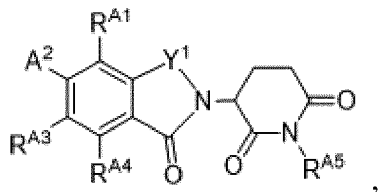
или его фармацевтически приемлемая соль.

167. Соединение по любому из пп. 157-165, где структура **формулы А** имеет структуру **формулы A2**:

**Формула A2**

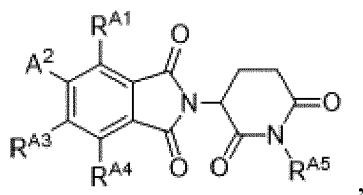
или его фармацевтически приемлемая соль.

168. Соединение по любому из пп. 157-165, где структура **формулы А** имеет структуру формулы **A3**:

**Формула A3**

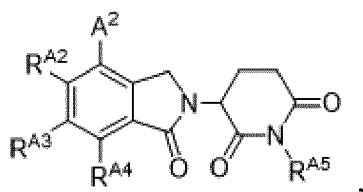
или его фармацевтически приемлемая соль.

169. Соединение по любому из пп. 157-167, где структура **формулы А** имеет структуру формулы **A4**:

**Формула A4**

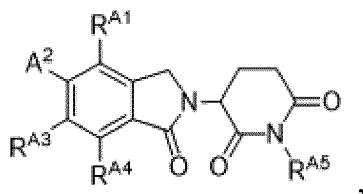
или его фармацевтически приемлемая соль.

170. Соединение по любому из пп. 157-167, где структура **формулы А** имеет структуру формулы **A5**:

**Формула A5**

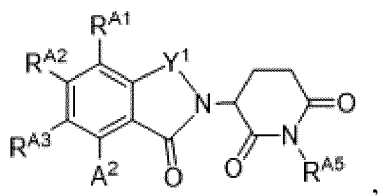
или его фармацевтически приемлемая соль.

171. Соединение по любому из пп. 157-167, где структура **формулы А** имеет структуру формулы **A6**:

**Формула A6**

или его фармацевтически приемлемая соль.

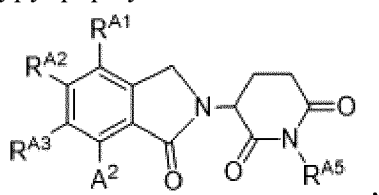
172. Соединение по любому из пп. 157-167, где структура **формулы А** имеет структуру формулы **A7**:



Формула A7

или его фармацевтически приемлемая соль.

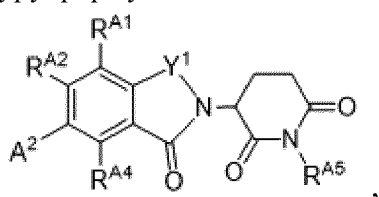
173. Соединение по любому из пп. 157-167, где структура **формулы А** имеет структуру формулы **A8**:



Формула A8

или его фармацевтически приемлемая соль.

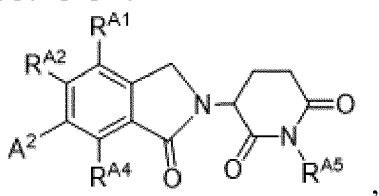
174. Соединение по любому из пп. 157-167, где структура **формулы А** имеет структуру формулы **A9**:



Формула A9

или его фармацевтически приемлемая соль.

175. Соединение по любому из пп. 157-167, где структура **формулы А** имеет структуру формулы **A10**:

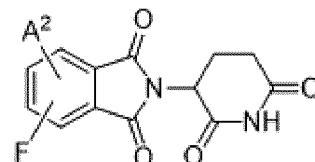
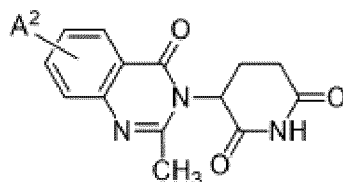


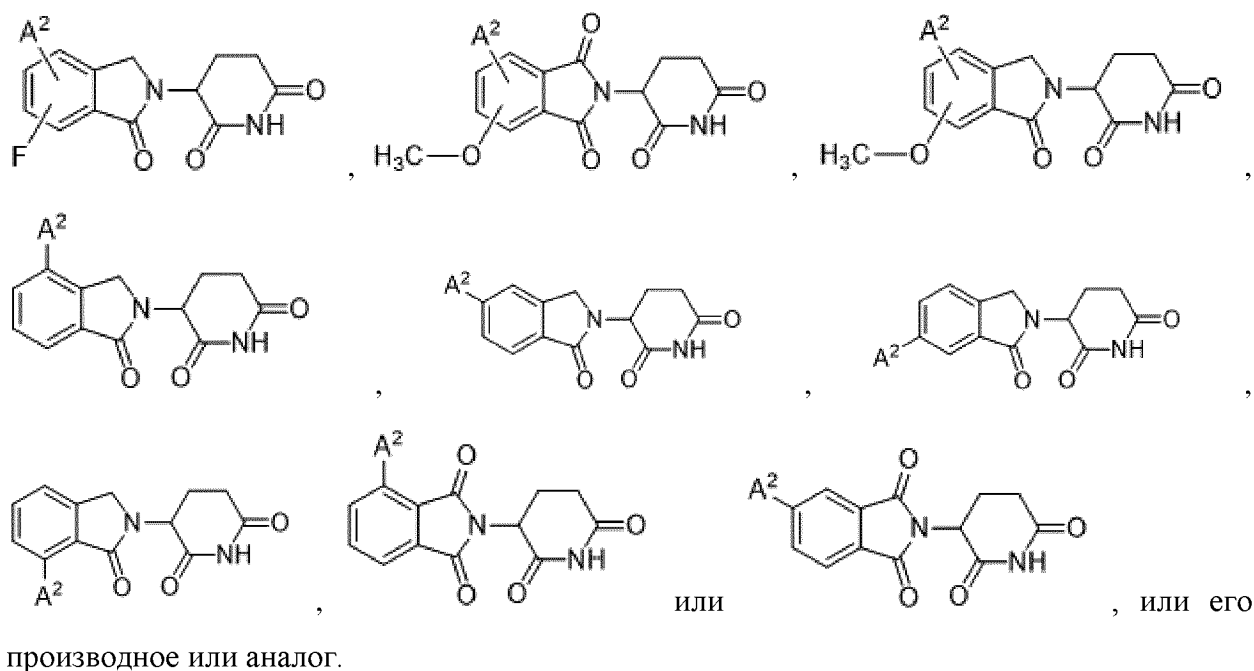
Формула A10

или его фармацевтически приемлемая соль.

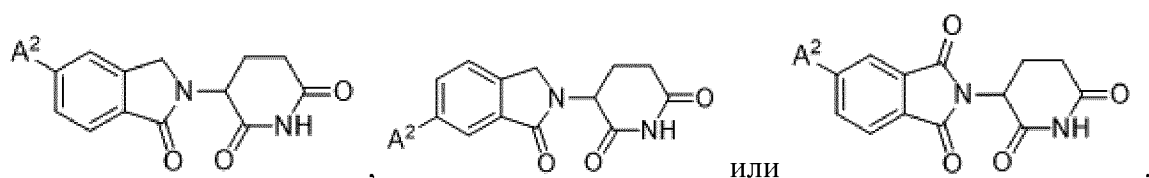
176. Соединение по любому из пп. 157-175, где структура **формулы А**

представляет собой

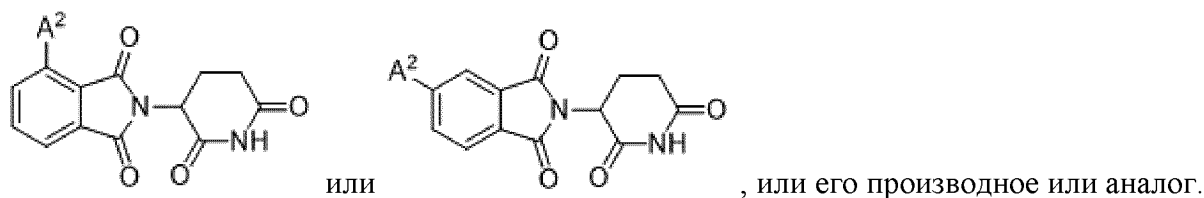




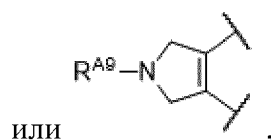
177. Соединение по п. 176, где структура **формулы А** представляет собой



178. Соединение по п. 177, где структура **формулы А** представляет собой

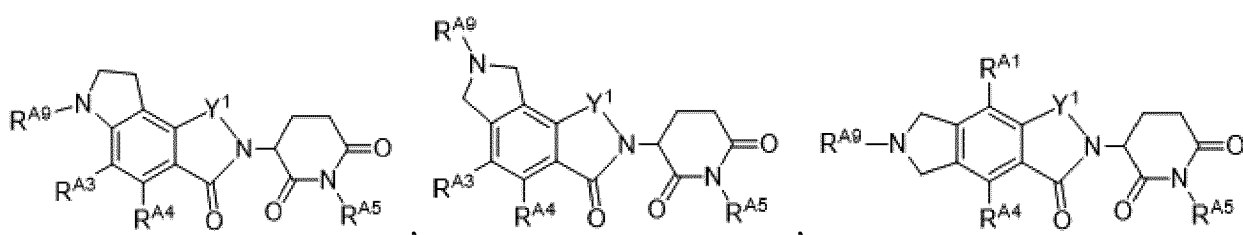


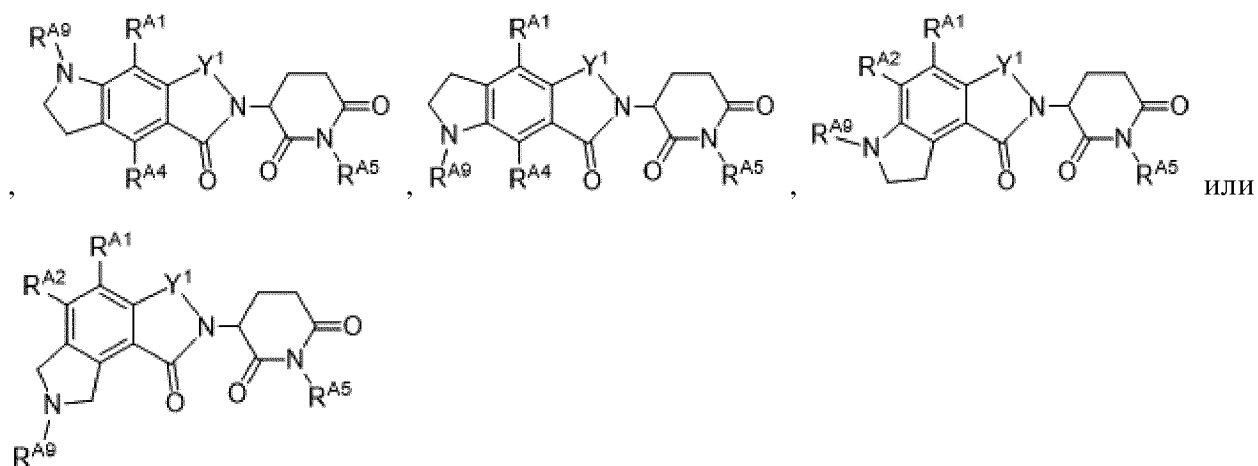
179. Соединение по любому из пп. 157-175, где $\textcircled{\text{N}}$ представляет собой R^{A9}



где R^{A9} представляет собой H, A^2 , необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил.

180. Соединение по п. 179, где структура **формулы А** представляет собой

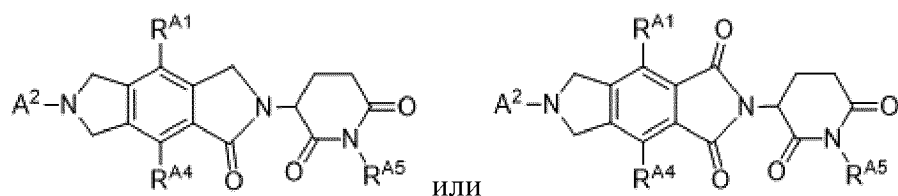




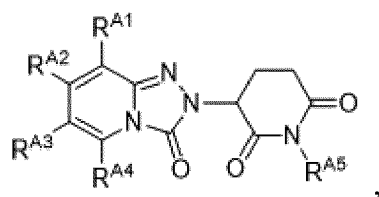
181. Соединение по п. 180, где R^{A9} представляет собой H.

182. Соединение по п. 180, где R^{A9} представляет собой A^2 .

183. Соединение по п. 182, где структура **формулы А** представляет собой



184. Соединение по п. 155, где структура **формулы АА** имеет структуру **формулы В**:

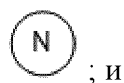


Формула В

где

R^{A5} представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил;

каждый из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный $-O-C_3-C_6$ карбоцикл, гидроксил, тиол или необязательно замещенный амино; или R^{A1} и R^{A2} , R^{A2} и R^{A3} , и/или R^{A3} и R^{A4} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием



$\textcircled{\text{N}}$ необязательно замещенный $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, необязательно замещенный $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ карбоцикл, необязательно замещенный $\text{C}_2\text{-C}_9$ гетероарил или $\text{C}_2\text{-C}_9$ гетероцикл, любой из которых необязательно замещен A^2 ,

причем один из $\text{R}^{\text{A}1}$, $\text{R}^{\text{A}2}$, $\text{R}^{\text{A}3}$ и $\text{R}^{\text{A}4}$ представляет собой A^2 , или $\textcircled{\text{N}}$ замещен A^2 ,
или его фармацевтически приемлемая соль.

185. Соединение по п. 184, где каждый из $\text{R}^{\text{A}1}$, $\text{R}^{\text{A}2}$, $\text{R}^{\text{A}3}$ и $\text{R}^{\text{A}4}$ представляет собой H , A^2 , галоген, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, необязательно замещенный $\text{-O-C}_3\text{-C}_6$ карбоцикл, гидроксил, необязательно замещенный амино; или $\text{R}^{\text{A}1}$ и $\text{R}^{\text{A}2}$, $\text{R}^{\text{A}2}$ и $\text{R}^{\text{A}3}$, или $\text{R}^{\text{A}3}$ и $\text{R}^{\text{A}4}$, вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием $\textcircled{\text{N}}$; и

$\textcircled{\text{N}}$ необязательно замещенный $\text{C}_2\text{-C}_9$ гетероцикл, который необязательно замещен A^2 ,

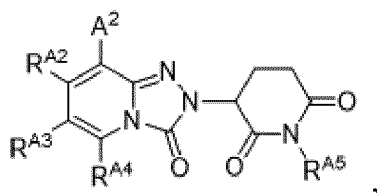
причем один из $\text{R}^{\text{A}1}$, $\text{R}^{\text{A}2}$, $\text{R}^{\text{A}3}$ и $\text{R}^{\text{A}4}$ представляет собой A^2 , или $\textcircled{\text{N}}$ замещен A^2 .

186. Соединение по п. 185, где каждый из $\text{R}^{\text{A}1}$, $\text{R}^{\text{A}2}$, $\text{R}^{\text{A}3}$ и $\text{R}^{\text{A}4}$ независимо представляет собой H , A^2 , F , Me , O-CH_3 , $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ или $\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; или $\text{R}^{\text{A}1}$ и $\text{R}^{\text{A}2}$, $\text{R}^{\text{A}2}$ и $\text{R}^{\text{A}3}$, или $\text{R}^{\text{A}3}$ и $\text{R}^{\text{A}4}$, вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием $\textcircled{\text{N}}$; и

$\textcircled{\text{N}}$ необязательно замещенный $\text{C}_2\text{-C}_9$ гетероцикл, который необязательно замещен A^2 ,

причем один из $\text{R}^{\text{A}1}$, $\text{R}^{\text{A}2}$, $\text{R}^{\text{A}3}$ и $\text{R}^{\text{A}4}$ представляет собой A^2 , или $\textcircled{\text{N}}$ замещен A^2 .

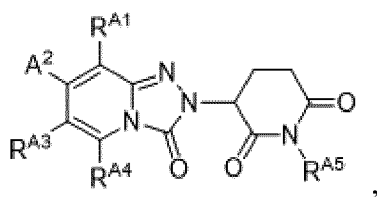
187. Соединение по любому из пп. 184-186, где структура **формулы В** имеет структуру **формулы В1**:



Формула В1

или его фармацевтически приемлемая соль.

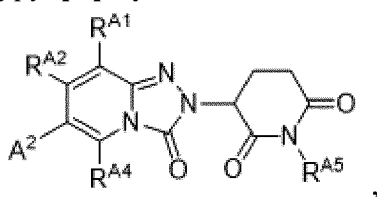
188. Соединение по любому из пп. 184-186, где структура **формулы В** имеет структуру **формулы В2**:



Формула В2

или его фармацевтически приемлемая соль.

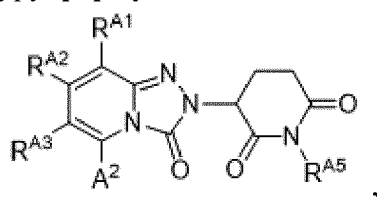
189. Соединение по любому из пп. 184-186, где структура **формулы В** имеет структуру **формулы В3**:



Формула В3

или его фармацевтически приемлемая соль.

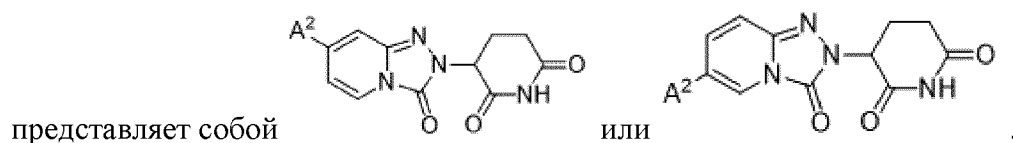
190. Соединение по любому из пп. 184-186, где структура **формулы В** имеет структуру **формулы В4**:



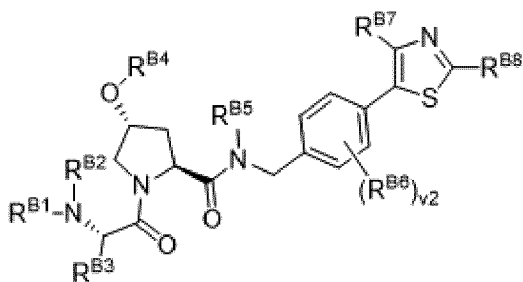
Формула В4

или его фармацевтически приемлемая соль.

191. Соединение по любому из пп. 184-186, где структура **формулы В**



192. Соединение по любому из пп. 2-118, где деструктурирующий фрагмент содержит структуру **формулы С**:



Формула С,

где

R^{B1} представляет собой H, A^2 , необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

R^{B2} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

R^{B3} представляет собой A^2 , необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_3-C_{10} карбоцикл или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил;

R^{B4} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_3-C_{10} карбоцикл или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил;

R^{B5} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

v_2 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

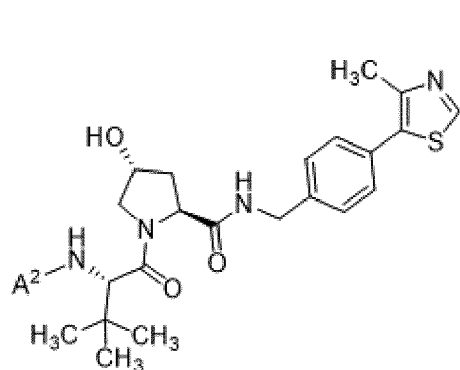
каждый R^{B6} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокс, тиол или необязательно замещенный амино; и

каждый из R^{B7} и R^{B8} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил,

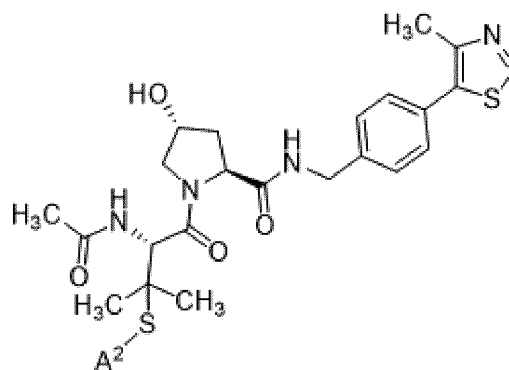
причем один из R^{B1} и R^{B3} представляет собой A^2 ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

193. Соединение по п. 192, где структура **формулы С** представляет собой



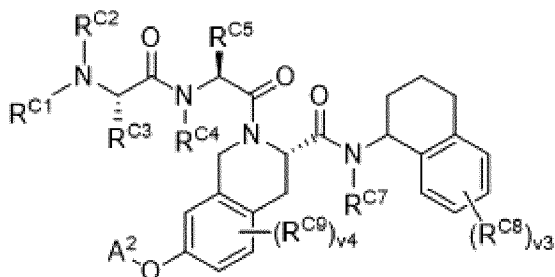
или



, или его

производное или аналог.

194. Соединение по любому из пп. 2-118, где деструктурирующий фрагмент содержит структуру **формулы D**:



Формула D,

где

A^2 представляет собой связь между В и линкером;

каждый из R^{C1} , R^{C2} и R^{C7} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил;

R^{C3} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил C_3 - C_{10} карбоцикл или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил C_6 - C_{10} арил;

R^{C5} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил C_3 - C_{10} карбоцикл или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил C_6 - C_{10} арил;

v_3 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

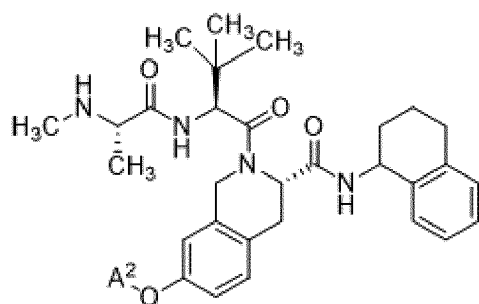
каждый R^{C8} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, гидрокс, тиол или необязательно замещенный амино;

v_4 равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^{C9} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, гидрокс, тиол или необязательно замещенный амино,

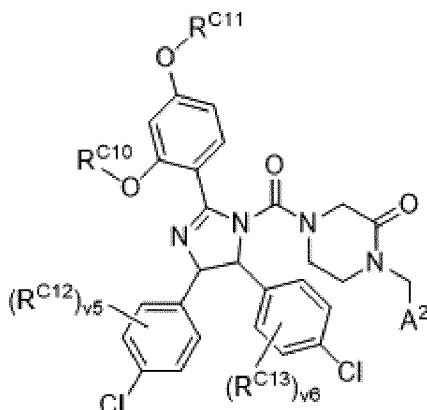
или его фармацевтически приемлемая соль.

195. Соединение по п. 194, где структура **формулы D** представляет собой



, или его производное или аналог.

196. Соединение по любому из пп. 2-118, где деструктирующий фрагмент содержит структуру **формулы Е**:



Формула Е,

где

A^2 представляет собой связь между В и линкером;

каждый из R^{C10} и R^{C11} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил C_3 - C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил C_6 - C_{10} арил;

v_5 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

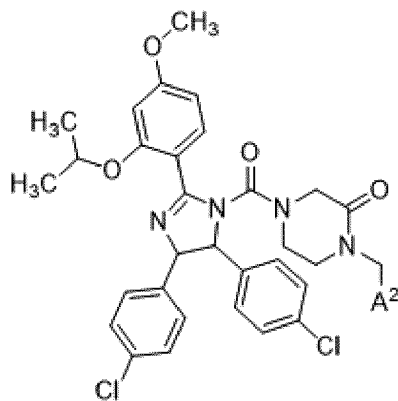
каждый R^{C12} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, гидроксигруппа, тиол или необязательно замещенный амин;

v_6 равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^{C13} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, гидроксигруппа, тиол или необязательно замещенный амин;

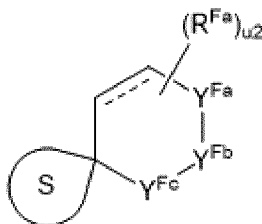
или его фармацевтически приемлемая соль.

197. Соединение по п. 196, где структура **формулы Е** представляет собой



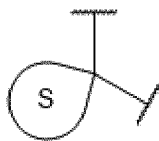
или его производное или аналог.

198. Соединение по любому из пп. 2-118, где деструктурирующий фрагмент содержит структуру **формулы FA**:

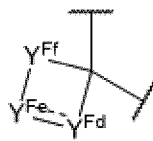


Формула FA,

где



представляет собой



, или бициклический фрагмент,

который замещен A^2 и замещен одной или более группами, независимо выбранными из H, R^{FF1} и оксо;

==== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

u_2 равно 0, 1, 2 или 3;

A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером;

Y^{Fa} представляет собой $CR^{Fb}R^{Fc}$, $C=O$, $C=S$, $C=CH_2$, SO_2 , $S(O)$, $P(O)O$ алкил, $P(O)N$ алкил, $P(O)N$ (алкил) $_2$, $P(O)$ алкил, $P(O)OH$, $P(O)NH_2$;

Y^{Fb} представляет собой NH , NR^{FF1} , CH_2 , CHR^{FF1} , $C(R^{FF1})_2$, O или S ;

Y^{Fc} представляет собой $CR^{Fd}R^{Fe}$, $C=O$, $C=S$, $C=CH_2$, SO_2 , $S(O)$, $P(O)O$ алкил, $P(O)N$ алкил, $P(O)N$ (алкил) $_2$, $P(O)$ алкил, $P(O)OH$, $P(O)NH_2$;

каждый из R^{Fb} , R^{Fc} , R^{Fd} и R^{Fe} независимо представляет собой H, алкил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, карбоцикл, гидроксил, алкокси, amino, -Nалкил или -Nалкил $_2$;

или R^{Fb} и R^{Fc} , вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, объединяются с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного спирокарбоциклена или 4-, 5- или 6-членного спирогетероциклена, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Fd} и R^{Fe} , вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, объединяются с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного спирокарбоцикллена или 4-, 5- или 6-членного спирогетероцикллена, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O; и

или R^{Fd} и R^{Fb} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием 1, 2, 3 или 4 мостиковых атомов углерода;

каждый из Y^{Fd} и Y^{Ff} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{FF2} , $C(R^{FF2})_2$, $C(O)$, N, NH, NR^{FF3} , O, S или $S(O)$;

Y^{Fe} представляет собой связь или и двухвалентный фрагмент, присоединенный к Y^{Fd} и Y^{Ff} , который содержит от 1 до 5 смежных атомов углерода, которые образуют 3-8-членное кольцо,

где 1, 2 или 3 атома углерода могут быть заменены атомом азота, кислорода или серы;

где один из кольцевых атомов замещен A^2 , а другие замещены одной или более группами, независимо выбранными из H и R^{FF1} ; и

причем смежные атомы Y^{Fe} могут быть присоединены через одинарную или двойную связь;

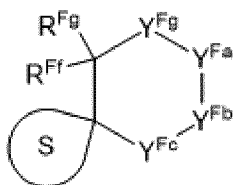
каждый R^{FF1} независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, карбоциклл, галоген, гидроксил, amino, циано, алкокси, арил, гетероарил, гетероциклл, алкиламино, алкилгидроксил или галогеналкил;

каждый R^{FF2} независимо представляют собой алкил, алкен, алкин, галоген, гидроксил, алкокси, азид, amino, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-C(O)O$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-NH$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-N$ (алифатический радикал, включающий алкил)(алифатический радикал, включающий алкил), $-NHSO_2$ алкил, $-N$ (алкил) SO_2 алкил, $-NHSO_2$ арил, $-N$ (алкил) SO_2 арил, $-NHSO_2$ алкенил, $-N$ (алкил) SO_2 алкенил, $-NHSO_2$ алкинил, $-N$ (алкил) SO_2 алкинил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, гетероциклический радикал, карбоциклический радикал, циано, нитро, нитрозо, $-SH$, $-Sal$ кил или галогеналкил; и

R^{FF3} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ алкил или $-C(O)O$ алкил,

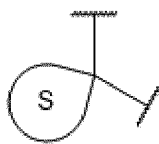
где, если Y^{Fd} или Y^{Ff} замещен A^2 , тогда Y^{Fe} представляет собой связь, или его фармацевтически приемлемая соль.

199. Соединение по любому из пп. 2-118, где деструктурирующий фрагмент содержит структуру **формулы FB**:

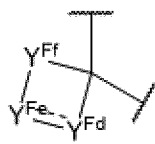


Формула FB,

где



представляет собой



, или бициклический фрагмент,

который замещен A^2 и замещен одной или более группами, независимо выбранными из H, R^{FF1} и оксо;

A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером;

Y^{Fa} представляет собой $CR^{Fb}R^{Fc}$, $C=O$, $C=S$, $C=CH_2$, SO_2 , $S(O)$, $P(O)O$ алкил, $P(O)NH$ алкил, $P(O)N$ (алкил) $_2$, $P(O)$ алкил, $P(O)OH$, $P(O)NH_2$;

каждый из Y^{Fb} и Y^{Fg} независимо представляет собой NH , NR^{FF1} , CH_2 , CHR^{FF1} , $C(R^{FF1})_2$, O или S;

Y^{Fc} представляет собой $CR^{Fd}R^{Fe}$, $C=O$, $C=S$, $C=CH_2$, SO_2 , $S(O)$, $P(O)O$ алкил, $P(O)NH$ алкил, $P(O)N$ (алкил) $_2$, $P(O)$ алкил, $P(O)OH$, $P(O)NH_2$;

каждый из R^{Fb} , R^{Fc} , R^{Fd} , R^{Fe} , R^{Ff} и R^{Fg} независимо представляет собой H, алкил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, карбоцикл, гидроксил, алкокси, amino, -NHалкил или -Nалкил $_2$;

или R^{Fb} и R^{Fc} , вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, объединяются с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного спирокарбоциклена или 4-, 5- или 6-членного спирогетероциклена, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Fd} и R^{Fe} , вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, объединяются с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного спирокарбоциклена или 4-, 5- или 6-членного спирогетероциклена, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Ff} и R^{Fg} , вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, объединяются с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного спирокарбоциклена или 4-, 5- или 6-членного спирогетероциклена, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Fd} и R^{Fb} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием 1, 2, 3 или 4 мостиковых атомов углерода;

или R^{Fd} и R^{Ff} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием 1, 2, 3 или 4 мостиковых атомов углерода;

или R^{Fb} и R^{Fg} , вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, объединяются с образованием 1, 2, 3 или 4 мостиковых атомов углерода;

каждый из Y^{Fd} и Y^{Ff} независимо представляют собой CH_2 , CHR^{FF2} , $C(R^{FF2})_2$, $C(O)$, N, NH, NR^{FF3} , O, S или $S(O)$;

Y^{Fe} представляет собой связь или и двухвалентный фрагмент, присоединенный к Y^{Fd} и Y^{Ff} , который содержит от 1 до 5 смежных атомов углерода, которые образуют 3-8-

членное кольцо,

где 1, 2 или 3 атома углерода могут быть заменены атомом азота, кислорода или серы;

где один из кольцевых атомов замещен A^2 , а другие замещены одной или более группами, независимо выбранными из H и R^{FF1} ; и

причем смежные атомы Y^{Fe} могут быть присоединены через одинарную или двойную связь;

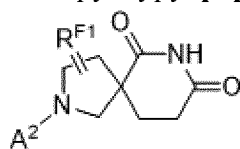
каждый R^{FF1} независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, карбоцикллил, галоген, гидроксил, amino, циано, алкокси, арил, гетероарил, гетероцикллил, алкиламино, алкилгидроксил или галогеналкил;

каждый R^{FF2} независимо представляют собой алкил, алкен, алкин, галоген, гидроксил, алкокси, азид, amino, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-C(O)O$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-NH$ (алифатический радикал, включающий алкил), $-N$ (алифатический радикал, включающий алкил)(алифатический радикал, включающий алкил), $-NHSO_2$ алкил, $-N$ (алкил) SO_2 алкил, $-NHSO_2$ арил, $-N$ (алкил) SO_2 арил, $-NHSO_2$ алкенил, $-N$ (алкил) SO_2 алкенил, $-NHSO_2$ алкинил, $-N$ (алкил) SO_2 алкинил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, гетероциклический радикал, карбоциклический радикал, циано, нитро, нитрозо, $-SH$, $-Sal$ кил или галогеналкил; и

R^{FF3} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ алкил или $-C(O)O$ алкил,

где, если Y^{Fd} или Y^{Ff} замещен A^2 , тогда Y^{Fe} представляет собой связь, или его фармацевтически приемлемая соль.

200. Соединение по любому из пп. 2-118, где деструктирующий фрагмент содержит структуру **формулы F1**:



Формула F1,

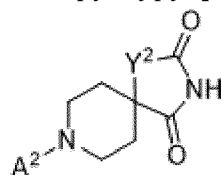
где

A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером; и

R^{F1} отсутствует или представляет собой O,

или его фармацевтически приемлемая соль.

201. Соединение по любому из пп. 2-118, где деструктирующий фрагмент содержит структуру **формулы F2**:



Формула F2,

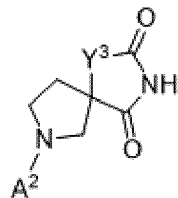
где

A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером; и

R^{F1} отсутствует или представляет собой O,

или его фармацевтически приемлемая соль.

202. Соединение по любому из пп. 2-118, где деструктирующий фрагмент содержит структуру **формулы G**:

**Формула G,**

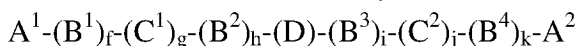
где

A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером; и

R^{F1} отсутствует или представляет собой O,

или его фармацевтически приемлемая соль.

203. Соединение по любому из пп. 2-202, где линкер имеет структуру **формулы IV**:

**Формула IV**

где

A^1 представляет собой связь между линкером и A;

A^2 представляет собой связь между B и линкером;

каждый из B^1 , B^2 , B^3 и B^4 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_2 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_3 гетероалкил, O, S, $S(O)_2$ или NR^N ;

каждый R^N независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{2-4} алкенил, необязательно замещенный C_{2-4} алкинил, необязательно замещенный C_{2-6} гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-12} арил или необязательно замещенный C_{1-7} гетероалкил;

каждый из C^1 и C^2 независимо представляют собой карбонил, тиокарбонил, сульфонил или фосфорил;

каждый из f, g, h, i, j и k независимо равны 0 или 1; и

D представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил, необязательно замещенный C_{2-10} алкенил, необязательно замещенный C_{2-10} алкинил, необязательно замещенный C_{2-6} гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-12} арил, необязательно замещенный C_2 - C_{10} полиэтиленгликоль или необязательно замещенный C_{1-10} гетероалкил, или химическую связь, присоединяющую $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h$ к $-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$.

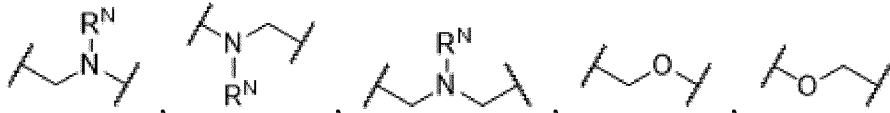
204. Соединение по п. 203, где каждый из B^1 , B^2 , B^3 и B^4 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_4

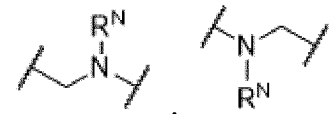
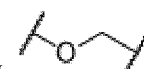
гетероалкил или NR^{N} .

205. Соединение по п. 202 или 203, где каждый R^{N} независимо представляет собой H или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил.

206. Соединение по любому из пп. 202-205, где каждый R^{N} независимо представляет собой H или метил.

207. Соединение по любому из пп. 203-206, где каждый из B^1 и B^4 независимо

представляет собой , или .

208. Соединение по п. 207, где B^1 представляет собой ,  или .

209. Соединение по любому из пп. 203-208, где каждый из C^1 и C^2 независимо представляют собой  или .

210. Соединение по п. 209, где C^1 представляет собой .

211. Соединение по любому из пп. 203-210, где B^2 представляет собой NR^{N} .

212. Соединение по любому из пп. 203-210, где B^2 представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил.

213. Соединение по любому из пп. 203-212, где f равно 0.

214. Соединение по любому из пп. 203-212, где f равно 1.

215. Соединение по любому из пп. 203-214, где g равно 1.

216. Соединение по любому из пп. 203-215, где h равно 0.

217. Соединение по любому из пп. 203-215, где h равно 1.

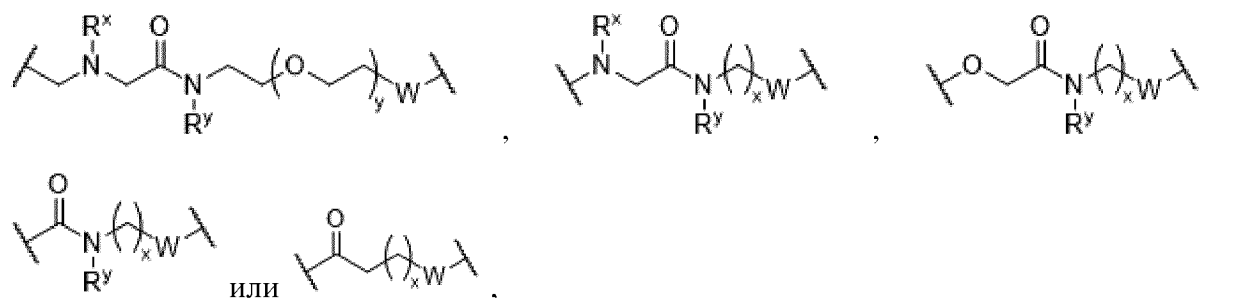
218. Соединение по любому из пп. 203-217, где i равно 0.

219. Соединение по любому из пп. 203-218, где j равно 0.

220. Соединение по любому из пп. 203-219, где k равно 0.

221. Соединение по любому из пп. 203-220, где линкер имеет структуру

.



где

x равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

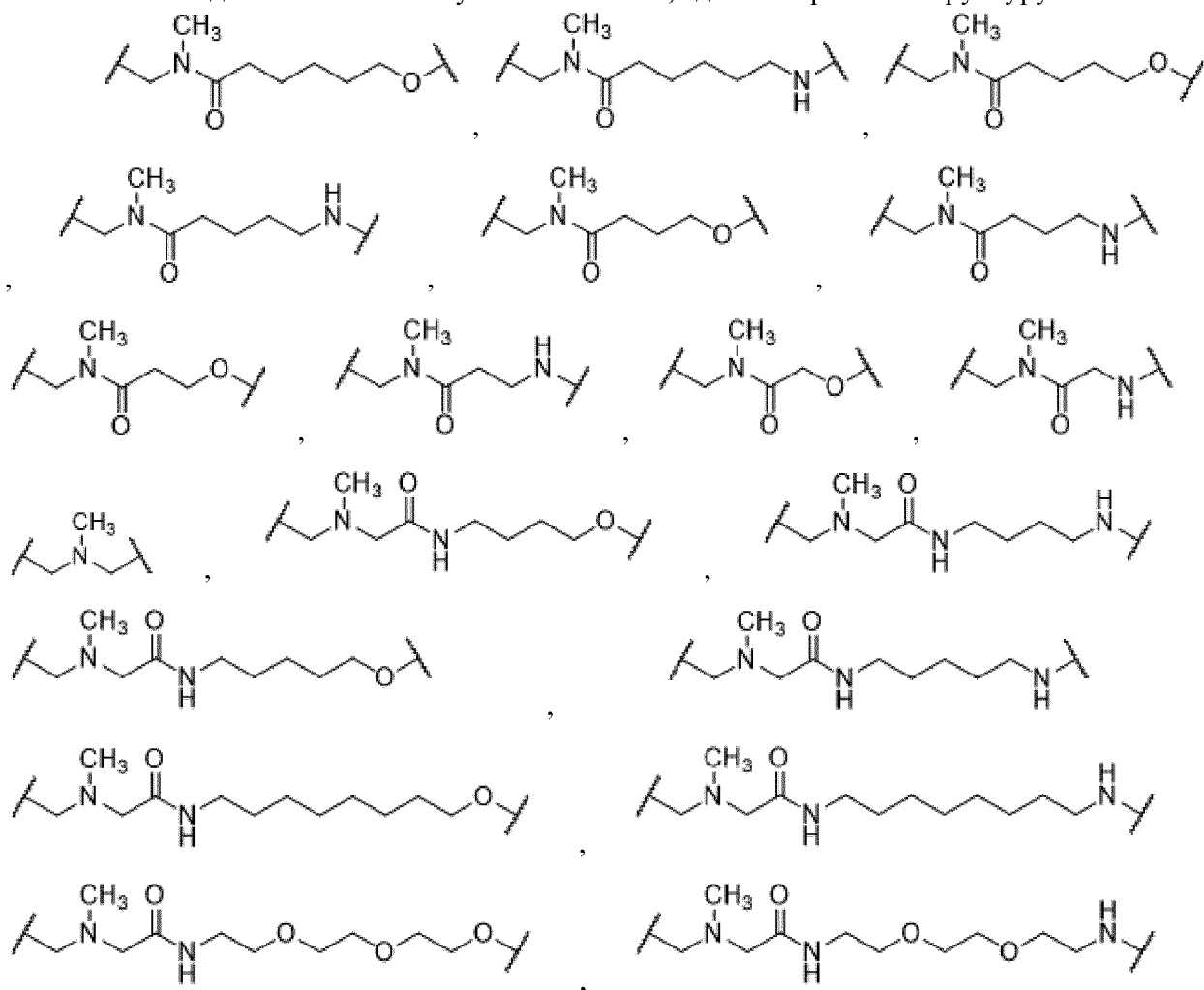
y равно 1, 2, 3 или 4;

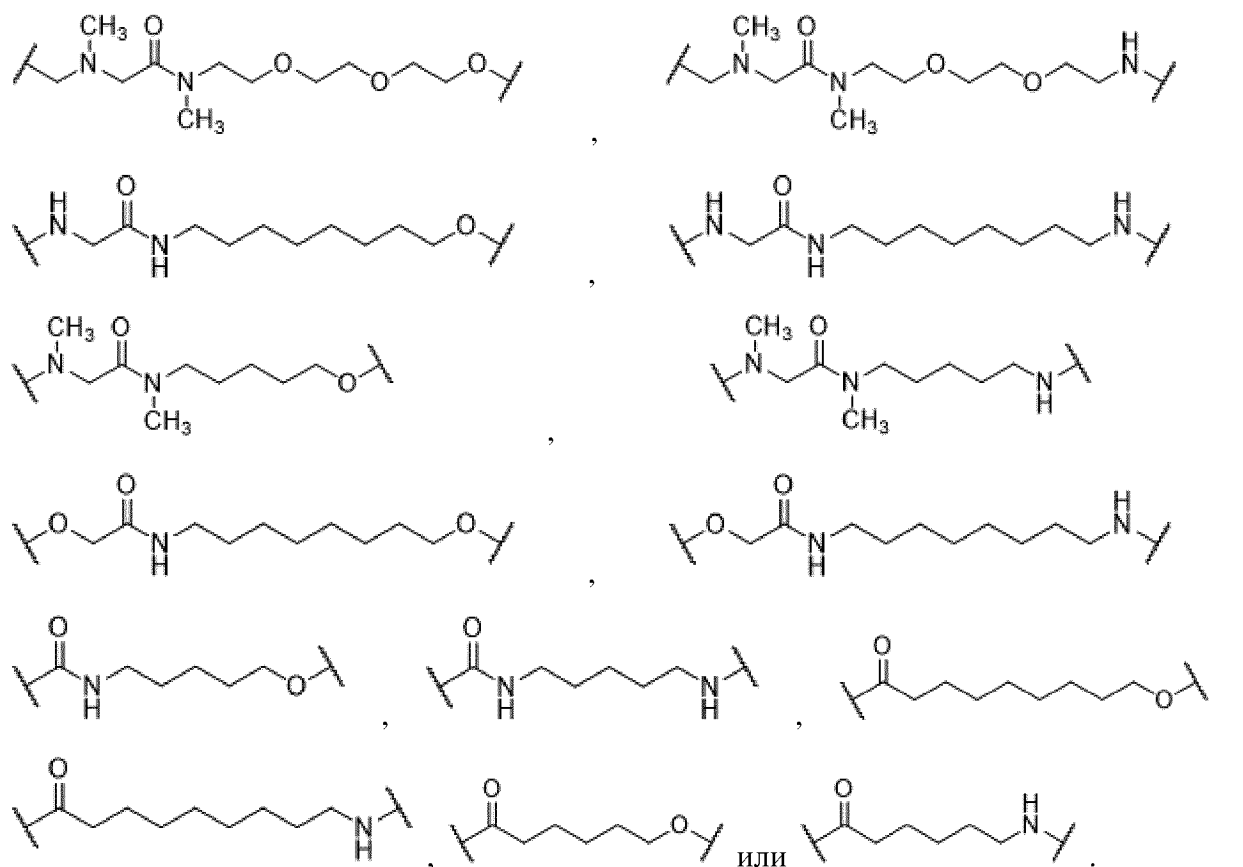
R^x представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил;

R^y представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил; и

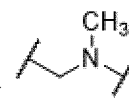
W представляет собой O или NR^w , где R^w представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил.

222. Соединение по любому из пп. 203-221, где линкер имеет структуру:

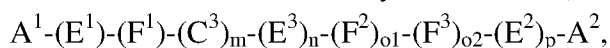




223. Соединение по любому из пп. 203-221, где линкер имеет структуру



224. Соединение по любому из пп. 2-202, где линкер имеет структуру **формулы V**:



Формула V

где

A^1 представляет собой связь между линкером и A;

A^2 представляет собой связь между B и линкером;

каждый из m, n, o1, o2 и p независимо равен 0 или 1;

каждый из E^1 и E^2 независимо представляют собой O, S, NR^N , необязательно замещенный C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный C_{2-10} алкинилен, необязательно замещенный $C_{2-C_{10}}$ полиэтиленгликоль или необязательно замещенный C_{1-10} гетероалкилен;

E^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, O, S, или NR^N ;

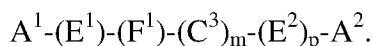
каждый R^N независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{2-4} алкенил, необязательно замещенный C_{2-4} алкинил, необязательно замещенный C_{2-6} гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-12} арил или необязательно замещенный C_{1-7} гетероалкил;

C^3 представляет собой карбонил, тиокарбонил, сульфонил или фосфорил; и

каждый из F^1 , F^2 и F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный

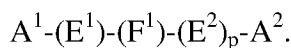
C₃-C₁₀ карбоциклилен, необязательно замещенный C₂₋₁₀ гетероциклилен, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероариллен.

225. Соединение по п. 224, где линкер имеет структуру **формулы Va**:



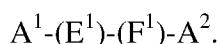
Формула Va

226. Соединение по п. 224, где линкер имеет структуру **формулы Vb**:



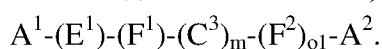
Формула Vb

227. Соединение по п. 224, где линкер имеет структуру **формулы Vc**:



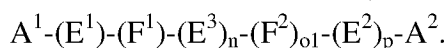
Формула Vc

228. Соединение по п. 224, где линкер имеет структуру **формулы Vd**:



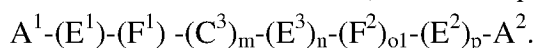
Формула Vd

229. Соединение по п. 224, где линкер имеет структуру **формулы Ve**:



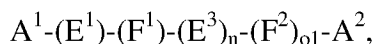
Формула Ve

230. Соединение по п. 224, где линкер имеет структуру **формулы Vf**:



Формула Vf

231. Соединение по п. 224, где линкер имеет структуру **формулы Vg**:



Формула Vg

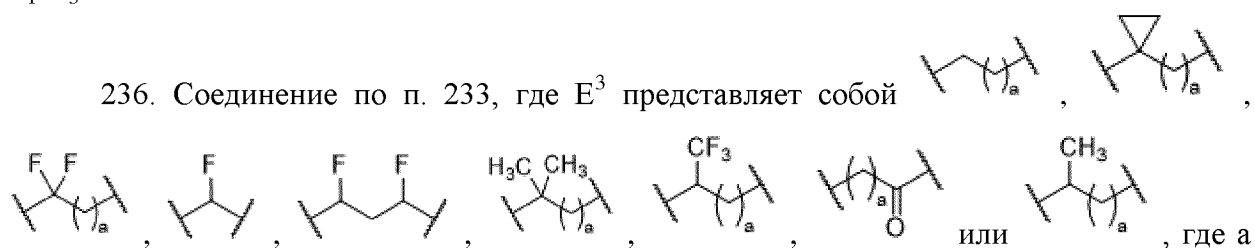
232. Соединение по любому из пп. 224-231, где каждый из E¹ и E² независимо представляет собой NR^N, необязательно замещенный C₁₋₁₀ алкилен, необязательно замещенный C₂-C₁₀ полиэтиленгликолен или необязательно замещенный C₁₋₁₀ гетероалкилен.

233. Соединение по любому из пп. 224-232, где E³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен, O, S или NR^N.

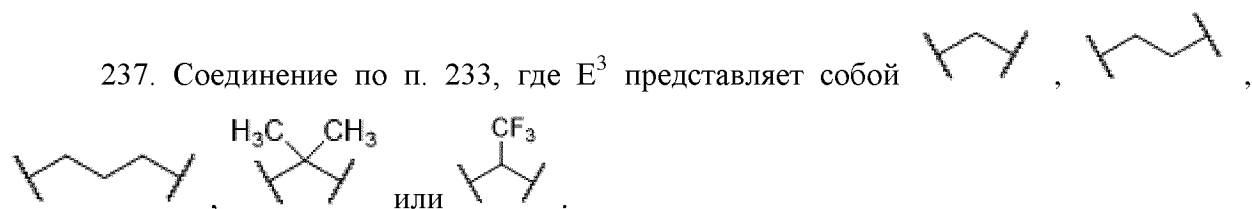
234. Соединение по п. 233, где E³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен.

235. Соединение по п. 233, где E³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₃ алкилен.

236. Соединение по п. 233, где E³ представляет собой



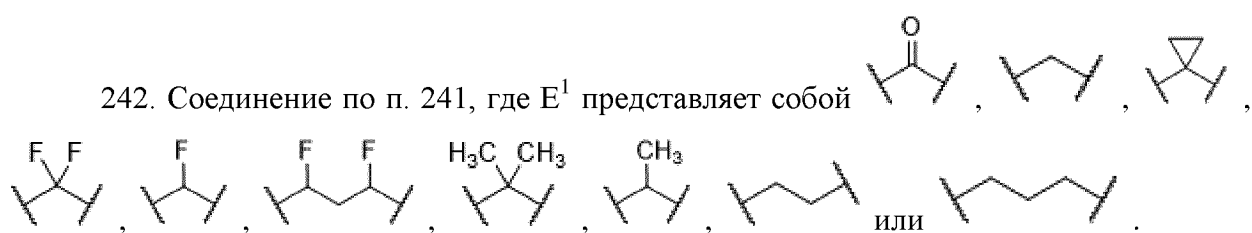
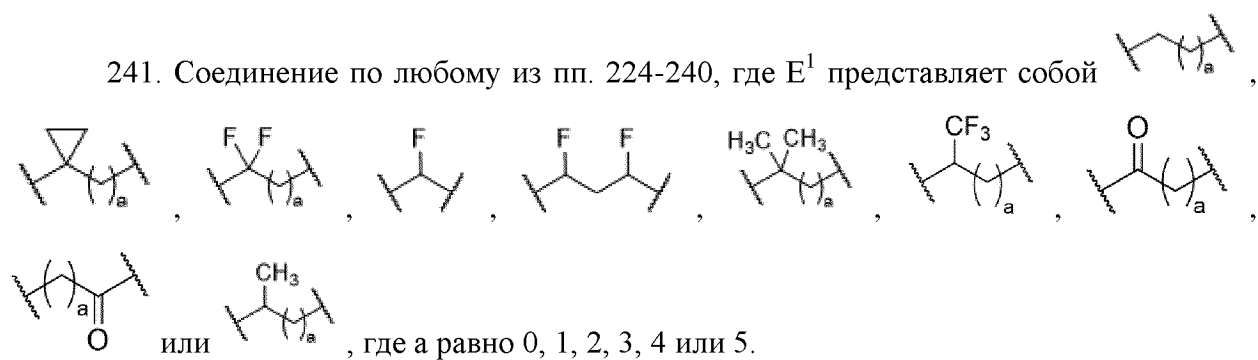
равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.



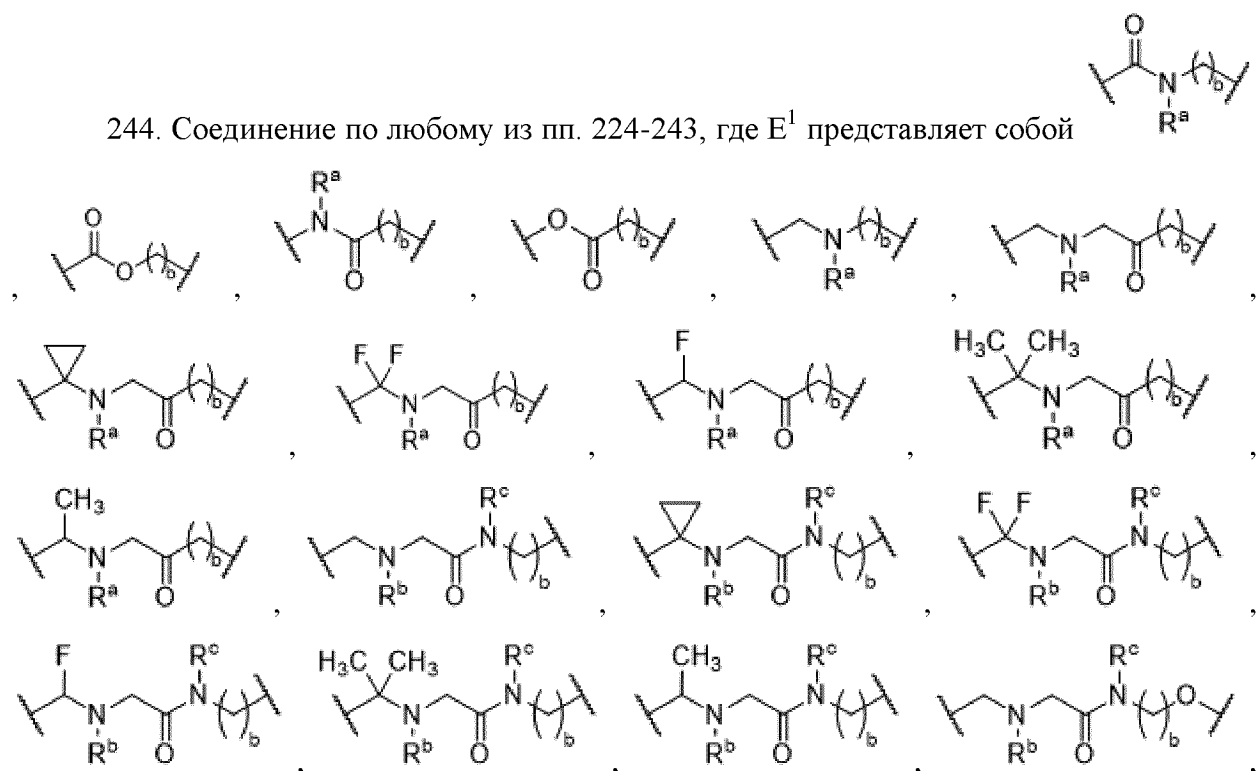
238. Соединение по п. 233, где E^3 представляет собой O.

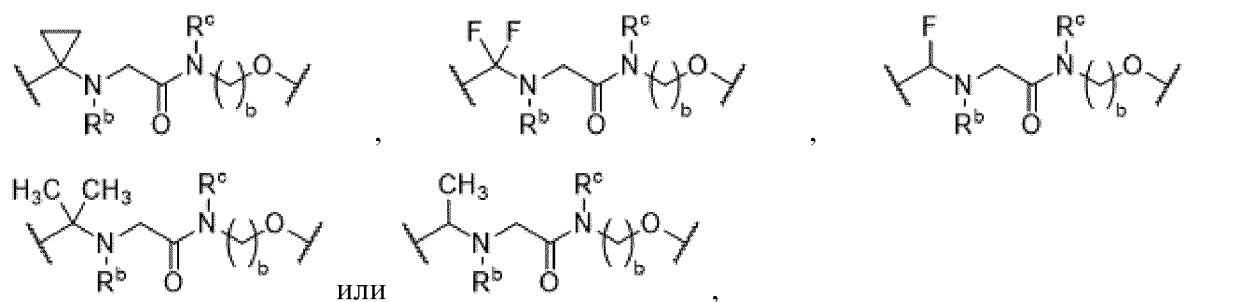
239. Соединение по любому из пп. 224-238, где каждый R^N независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

240. Соединение по п. 239, где каждый R^N независимо представляет собой H или метил.



243. Соединение по п. 242, где E^1 представляет собой .





где

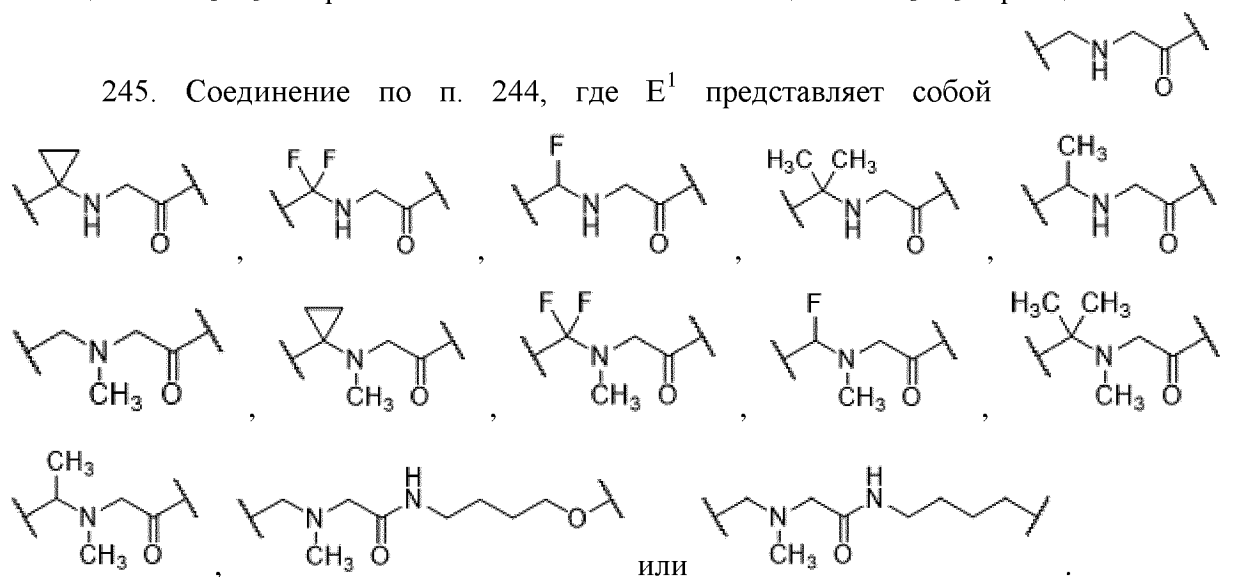
b равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R^a представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил;

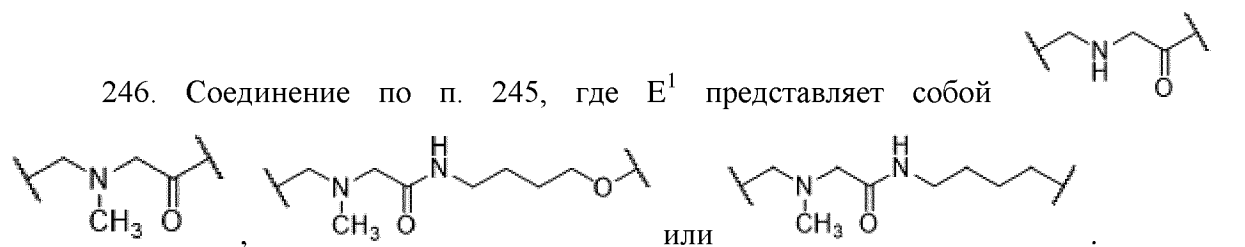
R^b представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил; и

R^c представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоциклил.

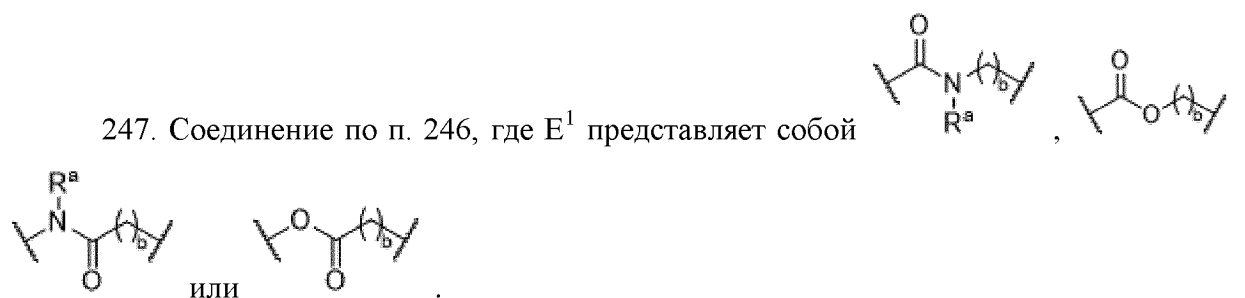
245. Соединение по п. 244, где E^1 представляет собой

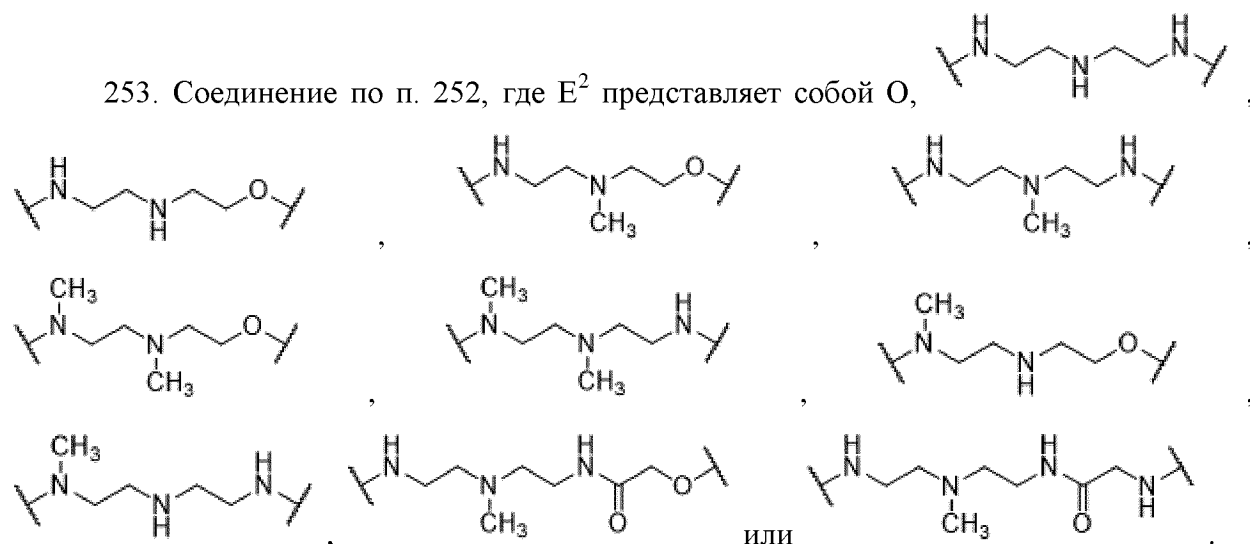


246. Соединение по п. 245, где E^1 представляет собой



247. Соединение по п. 246, где E^1 представляет собой





254. Соединение по любому из пп. 224-253, где каждый из F^1 , F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклический.

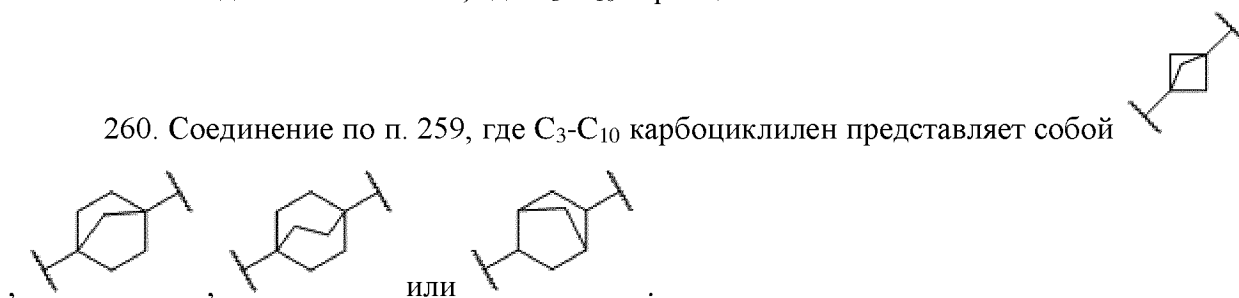
255. Соединение по п. 254, где C_3 - C_{10} карбоциклический является моноциклическим.

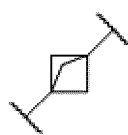
256. Соединение по п. 254, где C_3 - C_{10} карбоциклический является полициклическим.

257. Соединение по п. 256, где C_3 - C_{10} карбоциклический является конденсированным.

258. Соединение по п. 256, где C_3 - C_{10} карбоциклический является спироциклическим.

259. Соединение по п. 256, где C_3 - C_{10} карбоциклический является мостиковым.

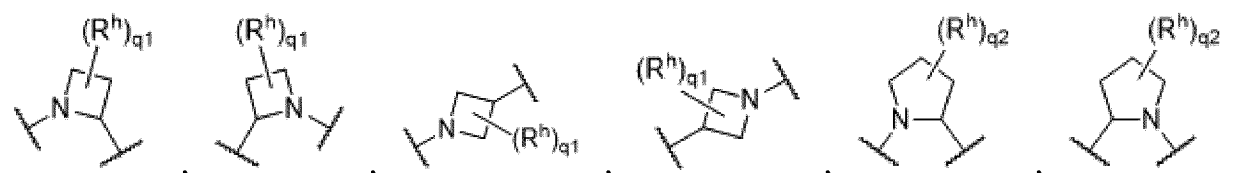


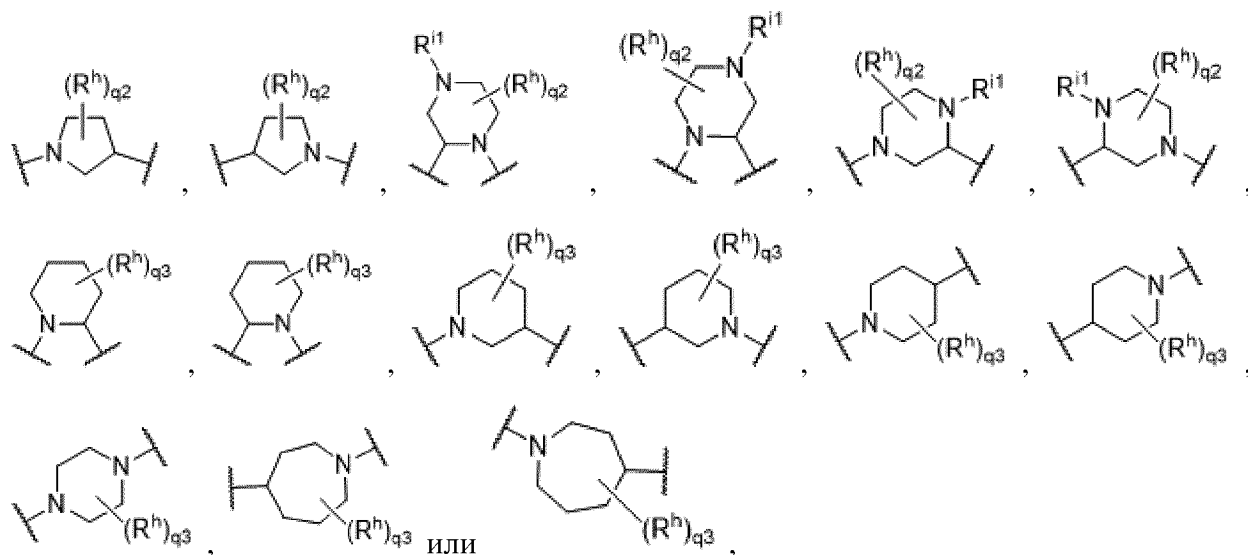
261. Соединение по п. 260, где C_3 - C_{10} карбоциклический представляет собой .

262. Соединение по любому из пп. 224-253, где каждый из F^1 , F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероциклический.

263. Соединение по п. 262, где C_2 - C_6 гетероциклический является моноциклическим.

264. Соединение по п. 263, где C_2 - C_6 гетероциклический представляет собой





где

$q1$ равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$q2$ равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

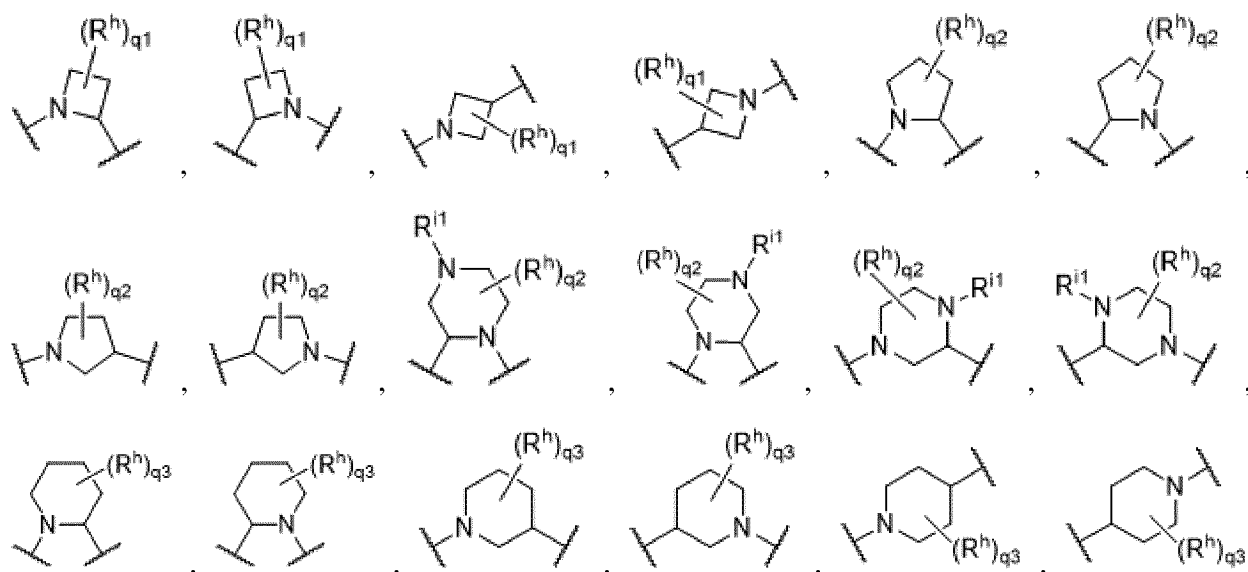
$q3$ равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

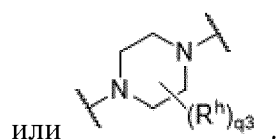
каждый R^h независимо представляют собой 2H , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, OR^{i2} , или $NR^{i3}R^{i4}$, или две группы R^h вместе с атомом углерода, к которому каждая присоединена, объединяются с образованием необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла; или две группы R^h вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, объединяются с образованием необязательно замещенного C_3 - C_{10} карбоцикла или необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероцикла;

R^{i1} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

R^{i2} представляет собой H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 карбоцикл;

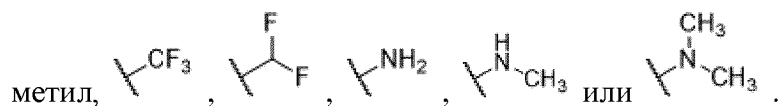
265. Соединение по п. 264, где C_2 - C_9 гетероциклилен представляет собой





266. Соединение по п. 264 или 265, где каждый R^h независимо представляют собой 2H , галоген, циано, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, OR^{i2} или $NR^{i3}R^{i4}$.

267. Соединение по п. 266, где каждый R^h независимо представляют собой 2H , F,



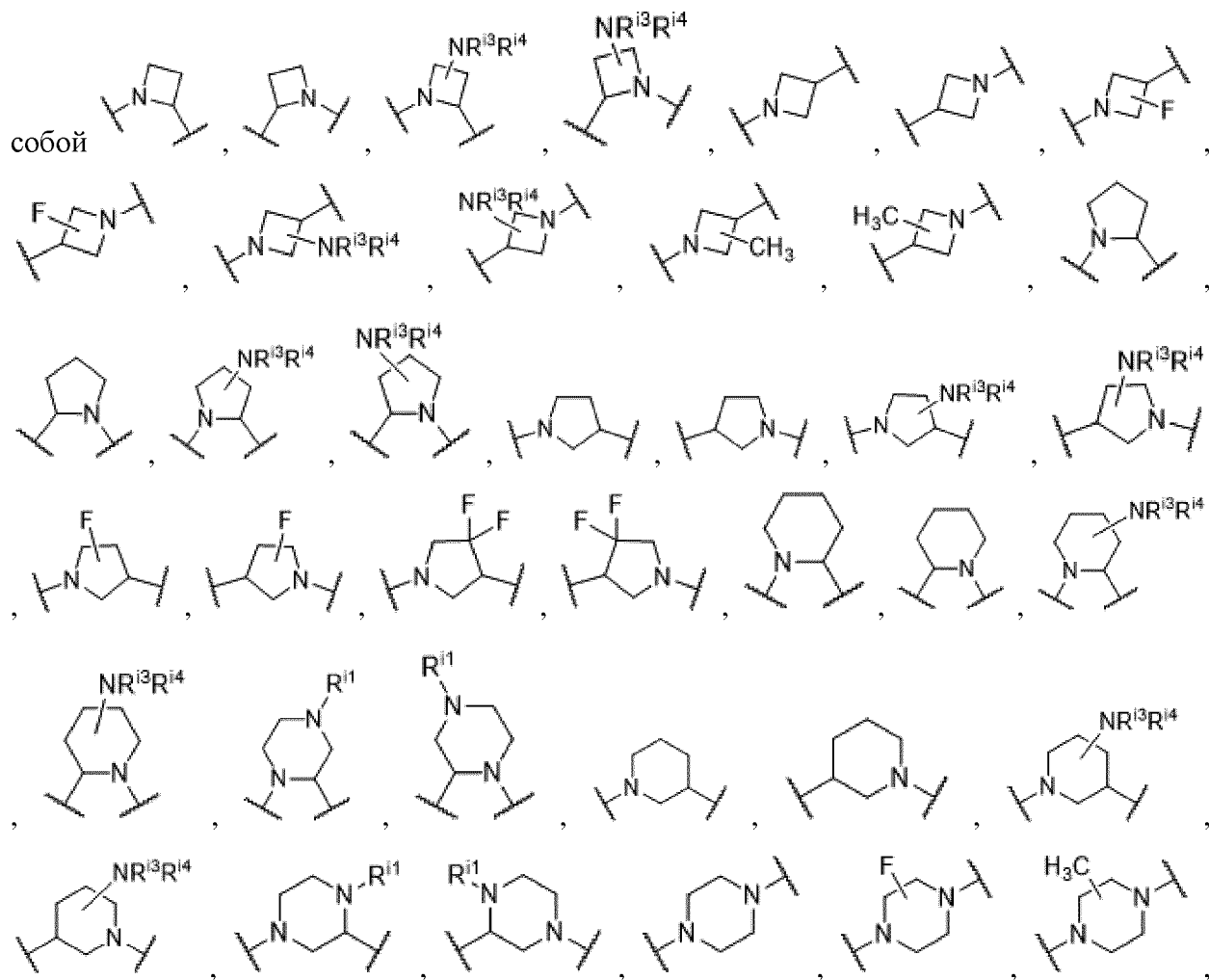
268. Соединение по п. 267, где каждый R^h независимо представляют собой F, метил или $NR^{i3}R^{i4}$.

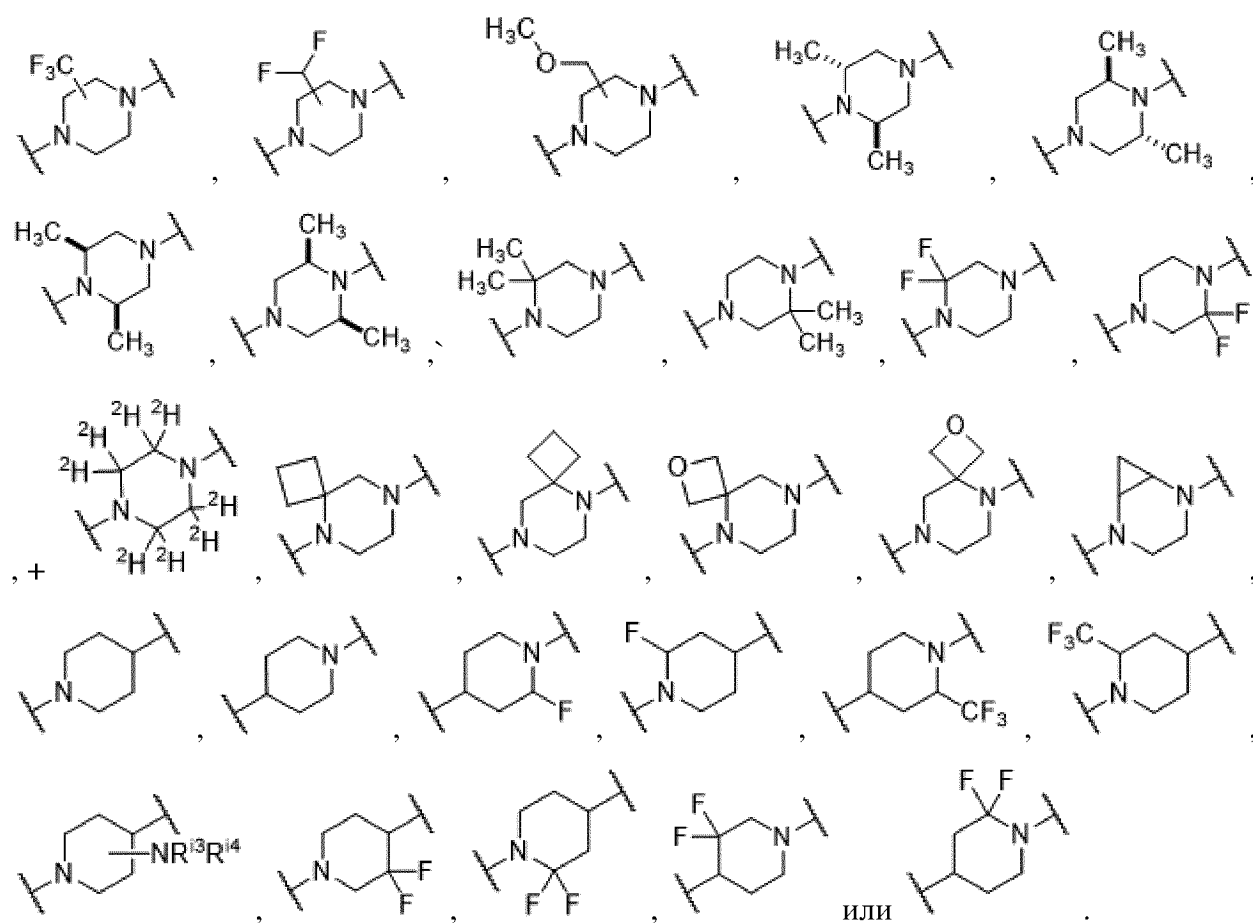
269. Соединение по любому из пп. 264-268, где q_1 равно 0, 1 или 2.

270. Соединение по любому из пп. 264-269, где q_2 равно 0, 1 или 2.

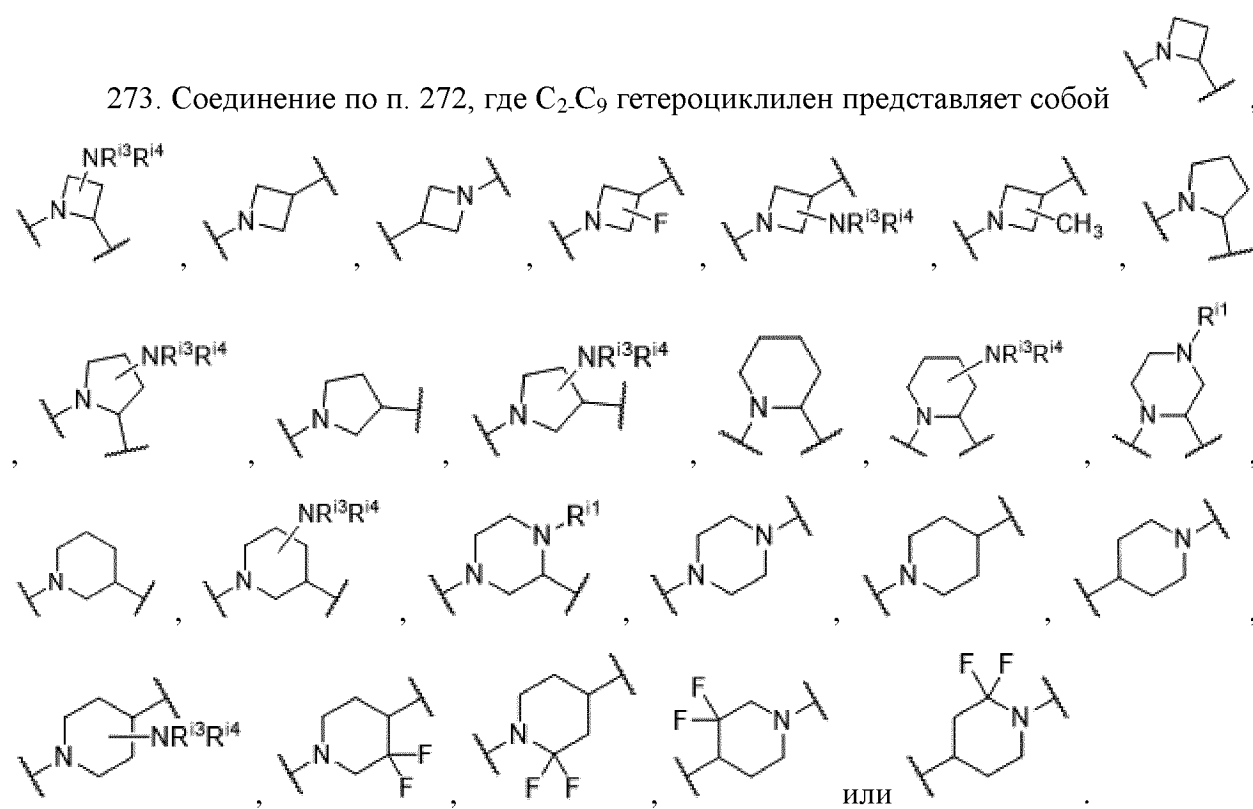
271. Соединение по любому из пп. 264-270, где q_3 равно 0, 1 или 2.

272. Соединение по любому из пп. 264-271, где C_2 - C_9 гетероциклилен представляет

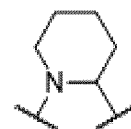


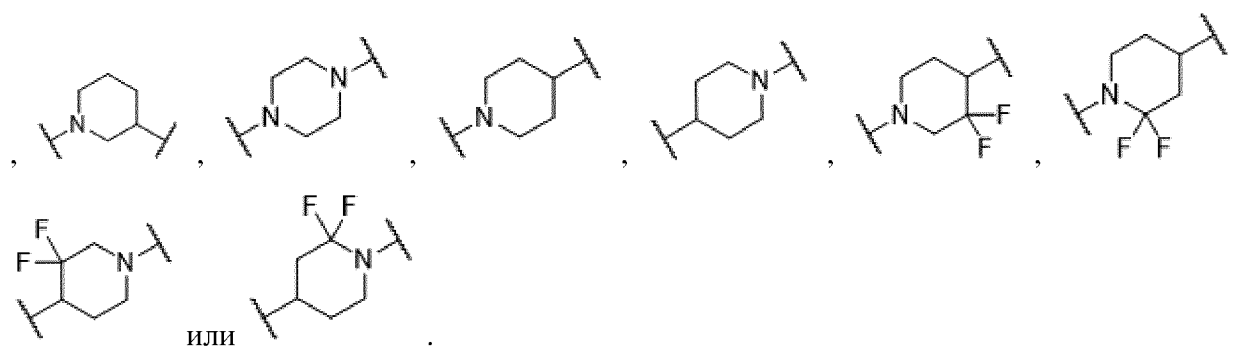


273. Соединение по п. 272, где C_{2-9} гетероциклилен представляет собой

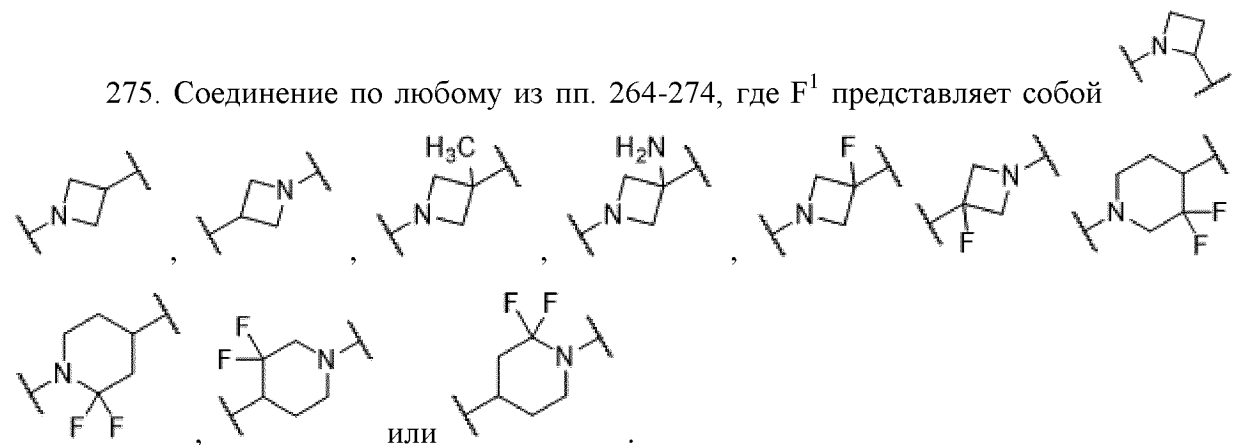


274. Соединение по п. 273, где C_{2-9} гетероциклилен представляет собой

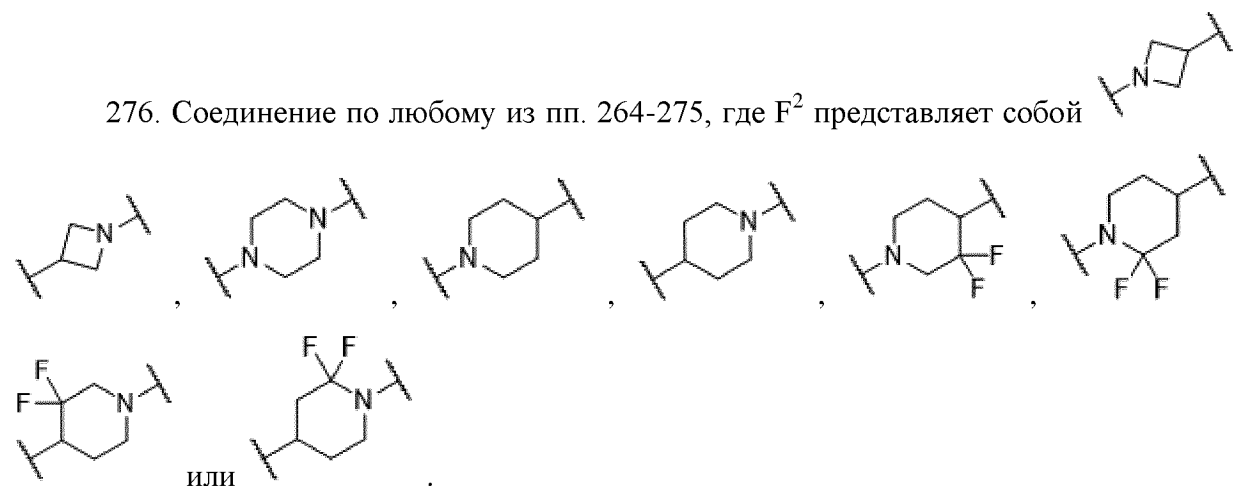




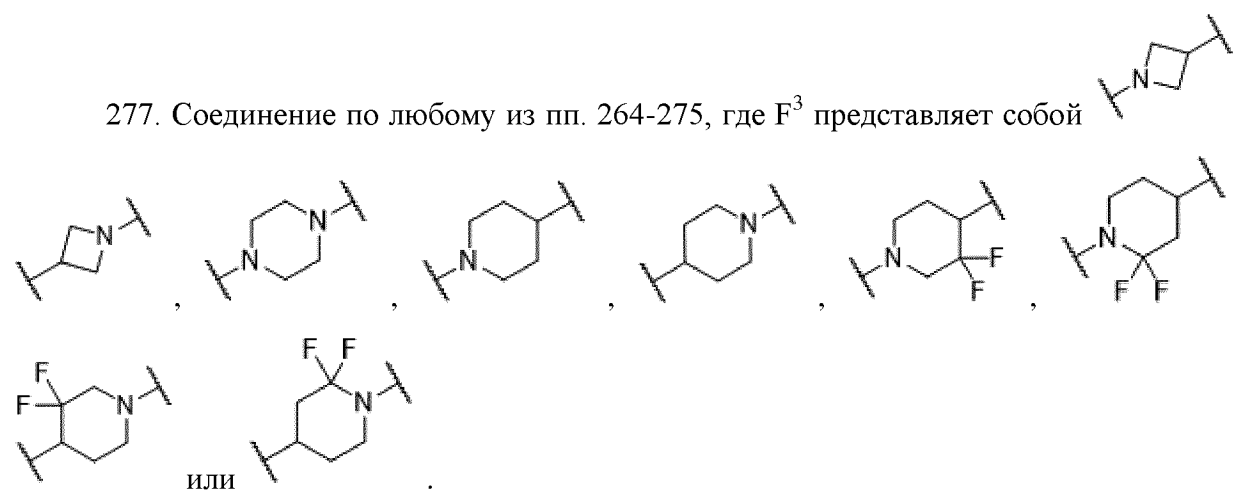
275. Соединение по любому из пп. 264-274, где F^1 представляет собой



276. Соединение по любому из пп. 264-275, где F^2 представляет собой



277. Соединение по любому из пп. 264-275, где F^3 представляет собой

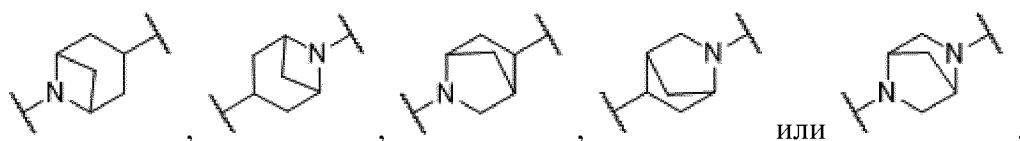


278. Соединение по п. 262, где C_2-C_6 гетероциклилен является полициклическим.

279. Соединение по п. 278, где C_2-C_6 гетероциклилен является бициклическим.

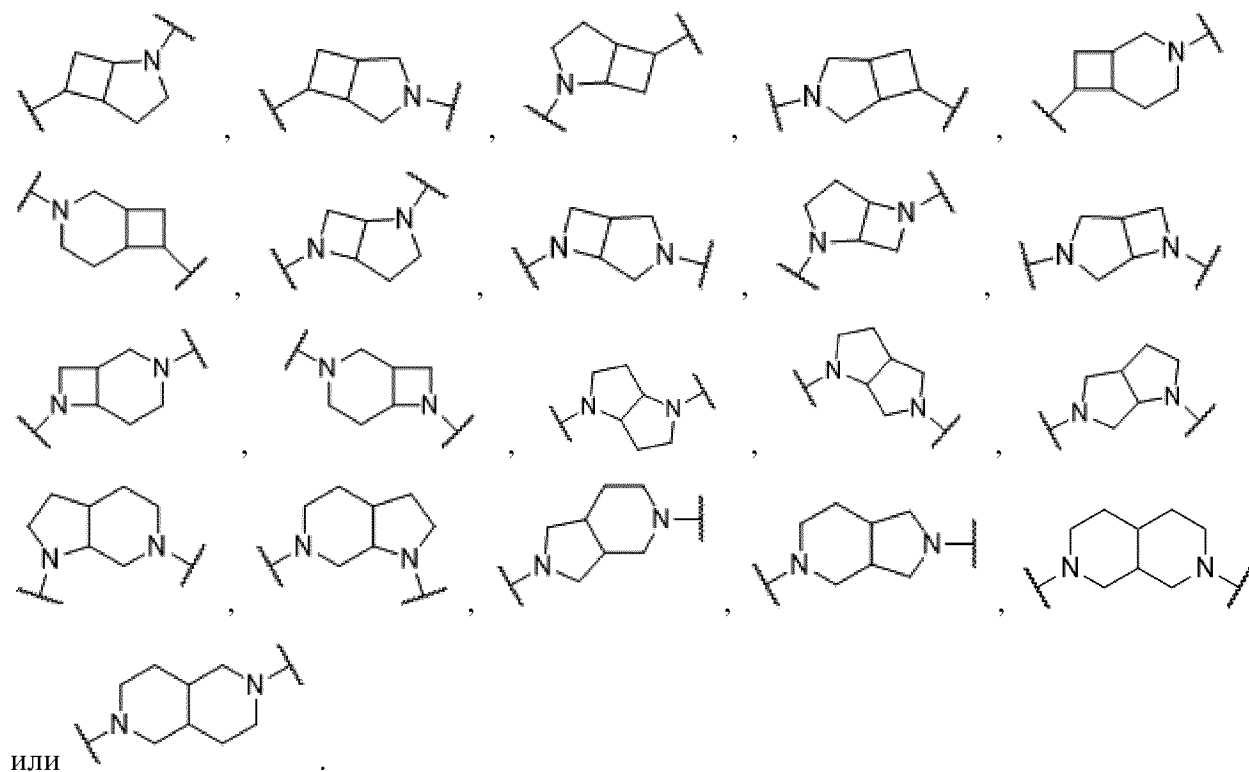
280. Соединение по п. 278 или 279, где C_2-C_6 гетероциклилен является мостиковым.

281. Соединение по п. 280, где C_2-C_6 гетероциклилен представляет собой

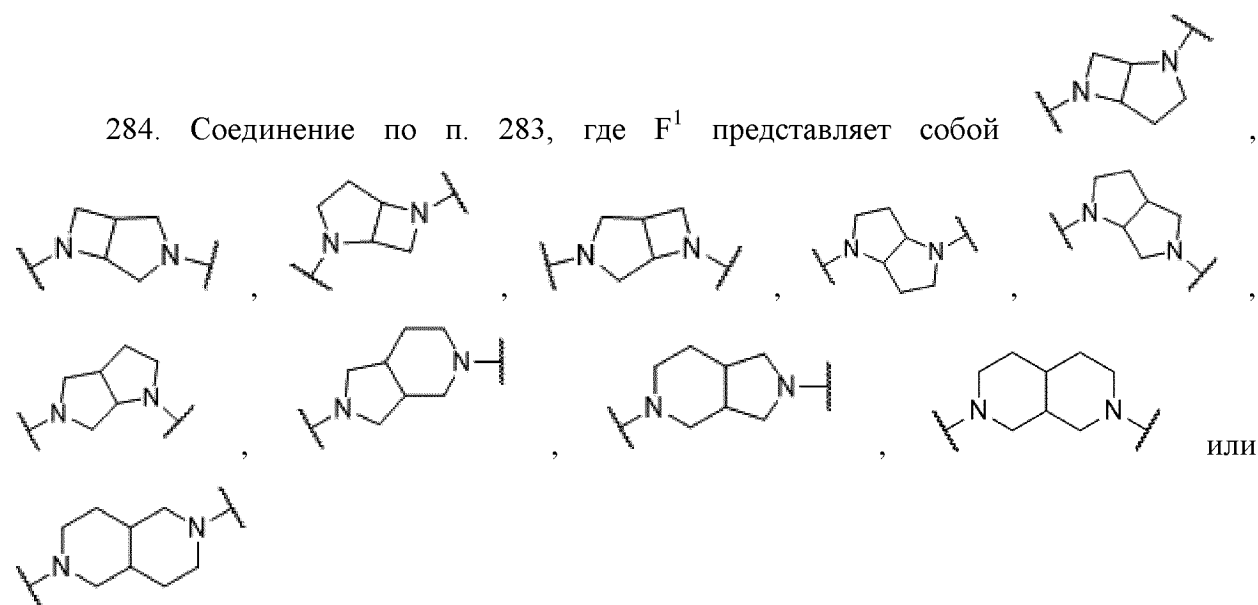


282. Соединение по п. 278 или 279, где C_2-C_6 гетероциклилен является конденсированным.

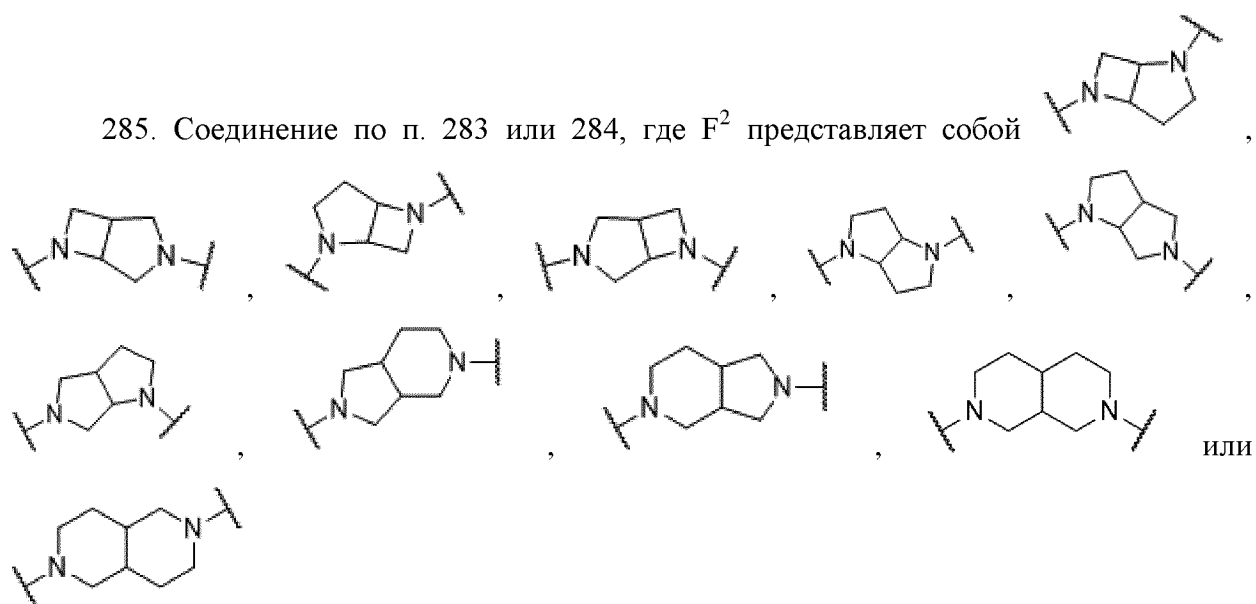
283. Соединение по п. 282, где C_2-C_9 гетероциклилен представляет собой



284. Соединение по п. 283, где F^1 представляет собой

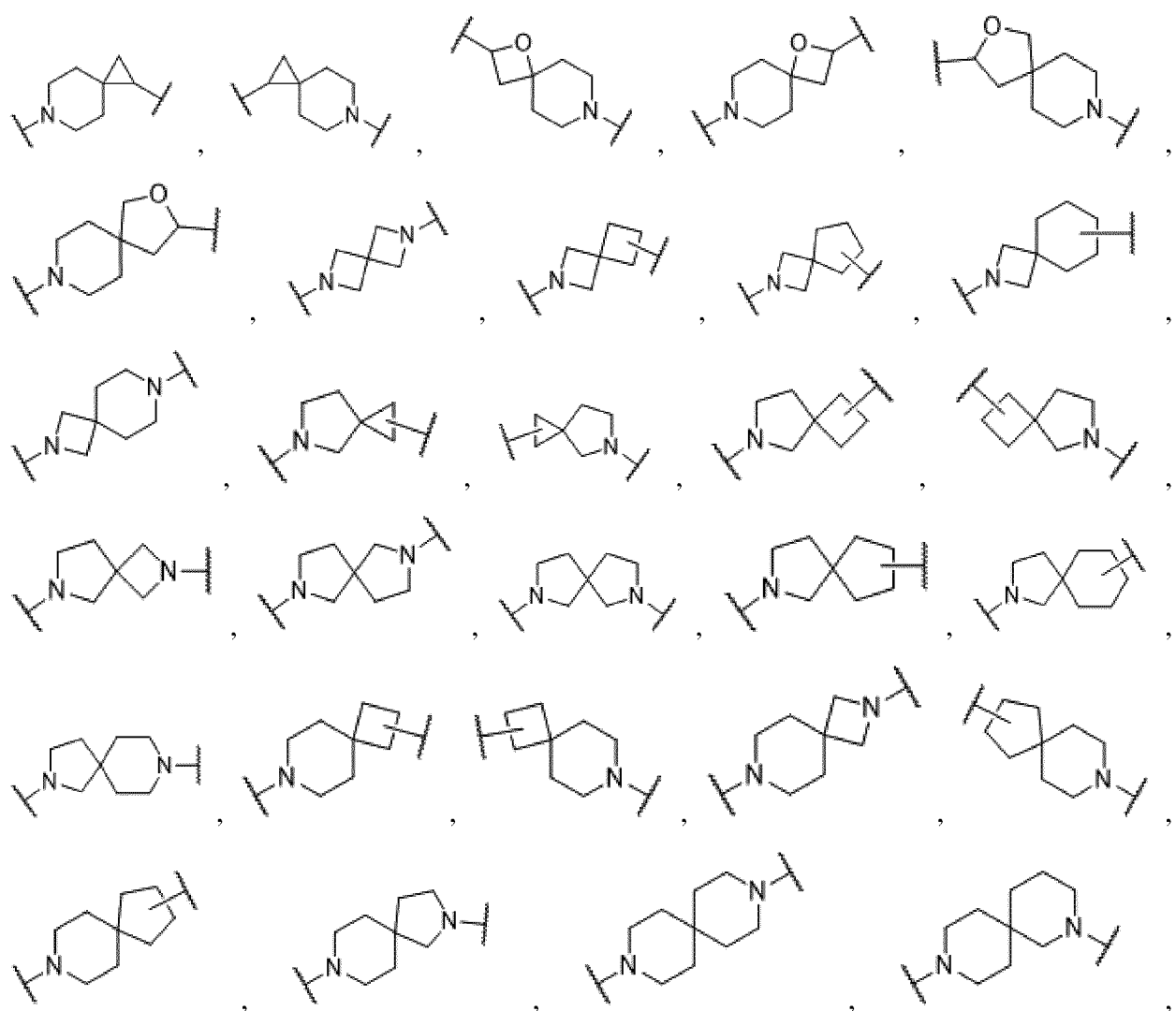


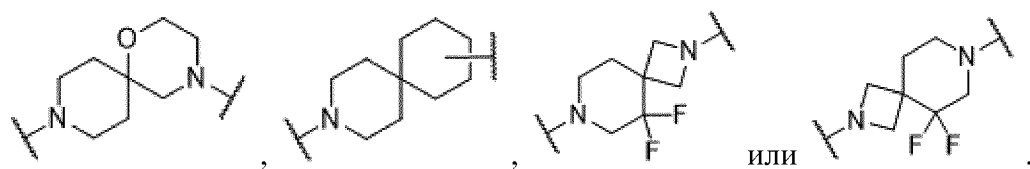
285. Соединение по п. 283 или 284, где F^2 представляет собой



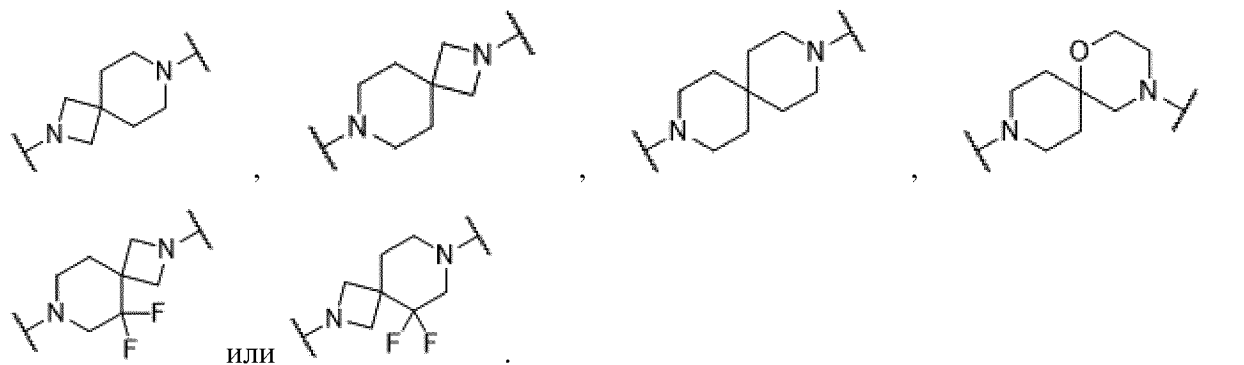
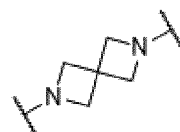
286. Соединение по п. 278 или 279, где C_2-C_6 гетероциклический является спироциклическим.

287. Соединение по п. 286, где C_2-C_6 гетероциклический представляет собой

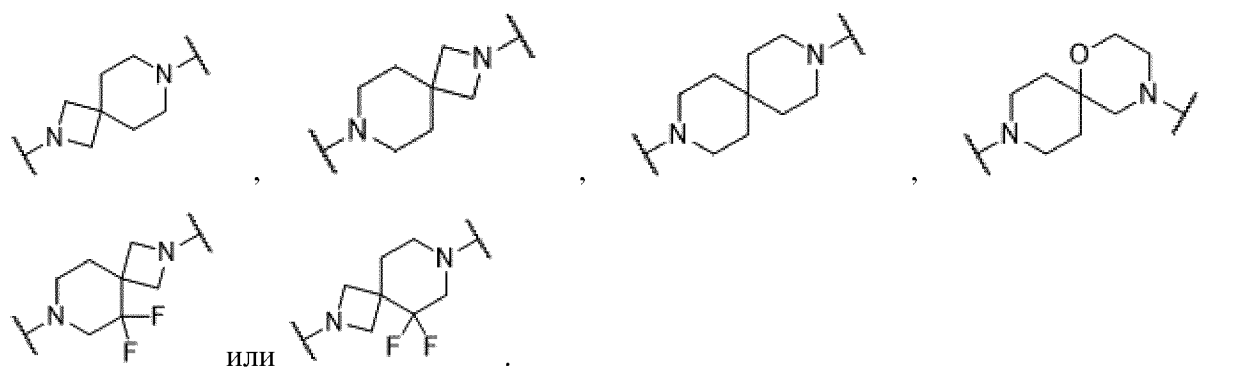
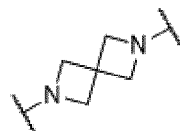




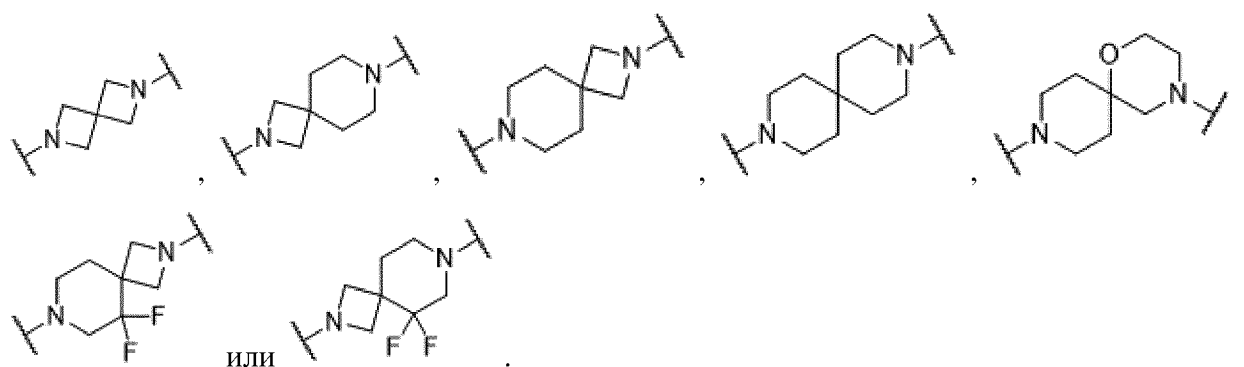
288. Соединение по п. 287, где F^1 представляет собой



289. Соединение по п. 287 или 288, где F^2 представляет собой



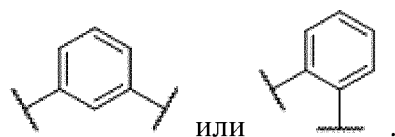
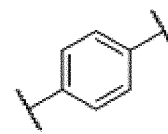
290. Соединение по любому из пп. 287-289, где F^3 представляет собой



291. Соединение по любому из пп. 262-290, где C_2-C_9 гетероциклилен содержит четвертичный амин.

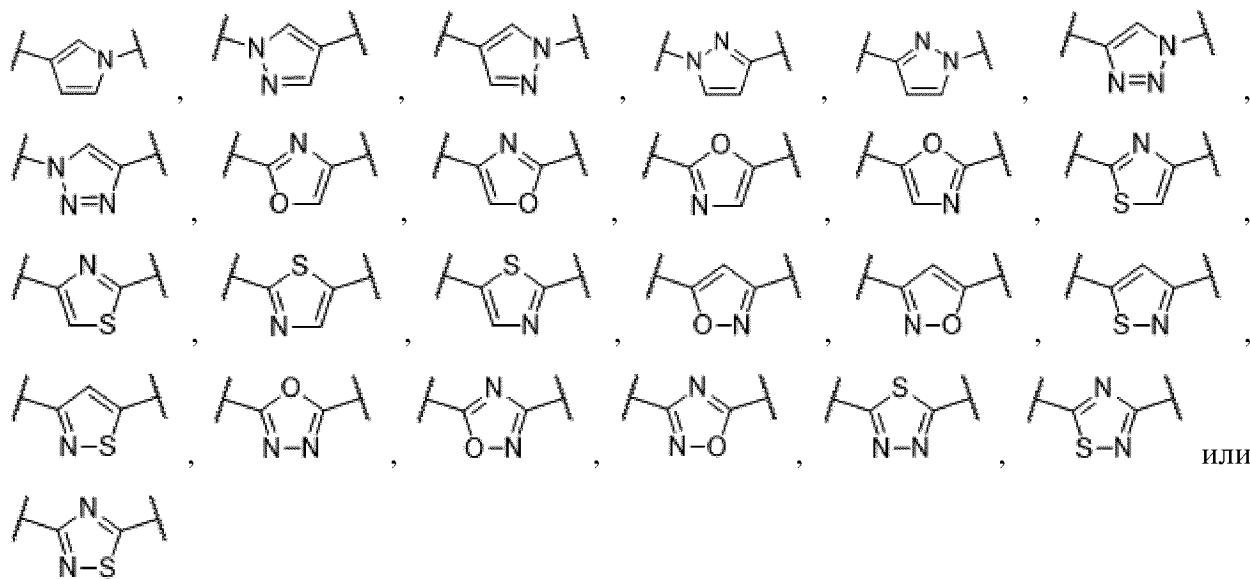
292. Соединение по любому из пп. 224-253, где каждый из F^1 , F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен.

293. Соединение по п. 292, где C_6-C_{10} арилен представляет собой

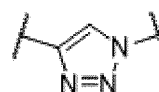


294. Соединение по любому из пп. 224-253, где каждый из F^1 , F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

295. Соединение по п. 294, где C_2-C_9 гетероарил представляет собой



296. Соединение по п. 295, где F^2 представляет собой



или



297. Соединение по п. 296, где F^2 представляет собой



298. Соединение по любому из пп. 224-297, где C^3 представляет собой



или



299. Соединение по п. 298, где C^3 представляет собой



300. Соединение по любому из пп. 224-299, где m равно 1.

301. Соединение по любому из пп. 224-299, где m равно 0.

302. Соединение по любому из пп. 224-301, где p равно 1.

303. Соединение по любому из пп. 224-301, где p равно 0.

304. Соединение по любому одному из пп. 224-303, где o_1 равно 1.

305. Соединение по любому одному из пп. 224-303, где o_1 равно 0.

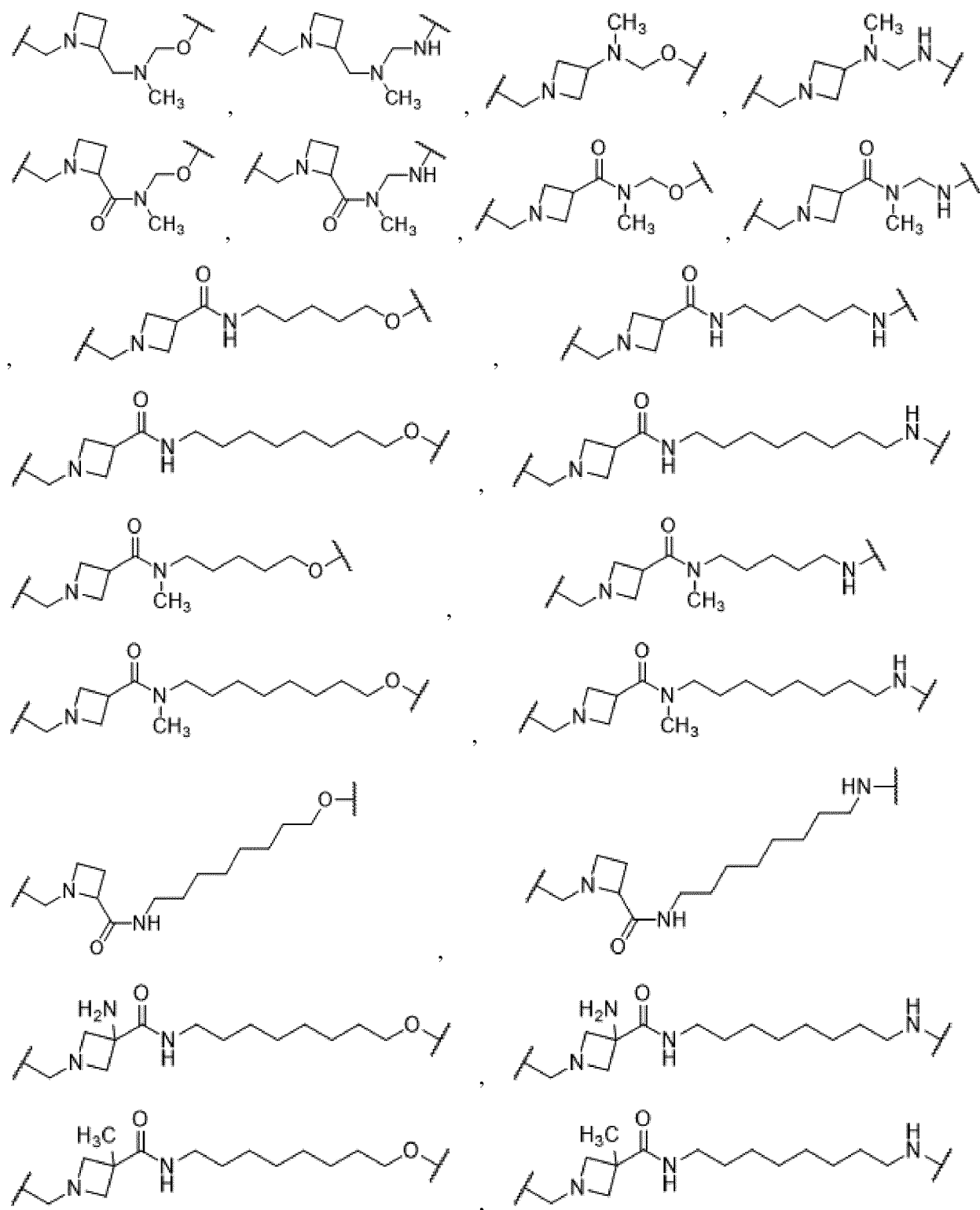
306. Соединение по любому одному из пп. 224-305, где o_2 равно 1.

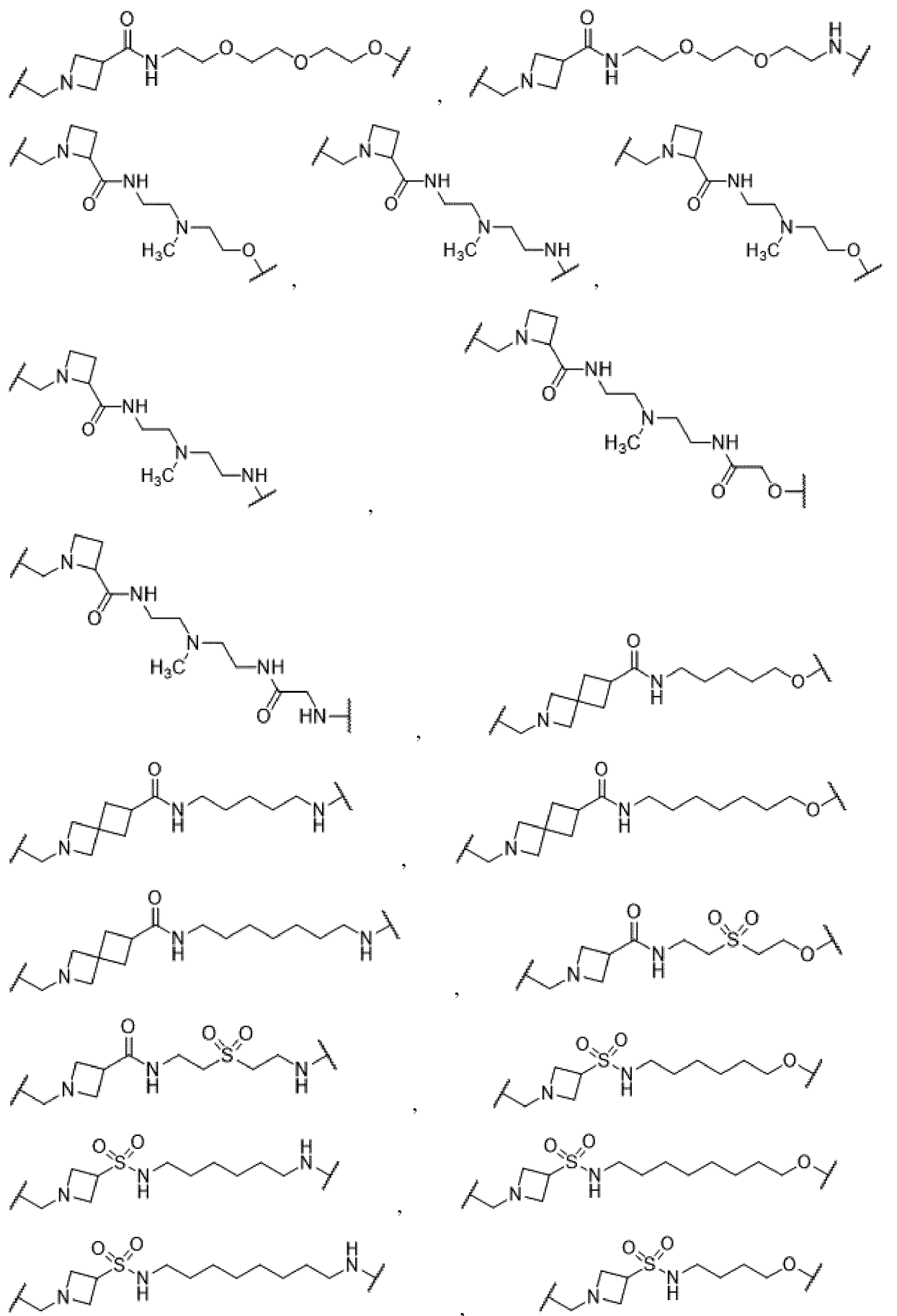
307. Соединение по любому одному из пп. 224-305, где o_2 равно 0.

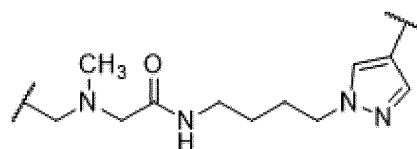
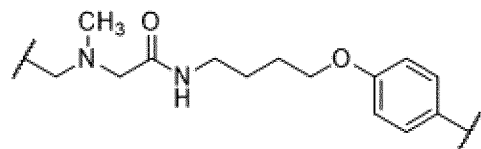
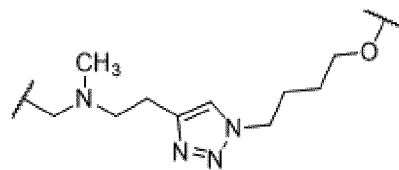
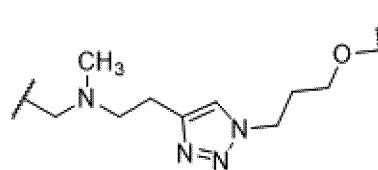
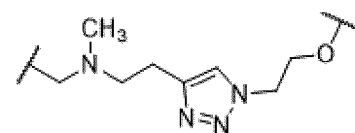
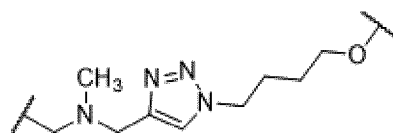
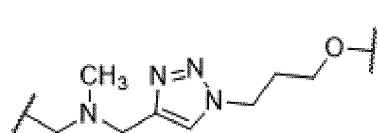
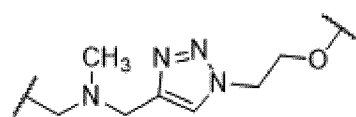
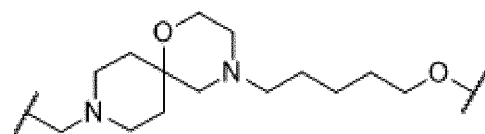
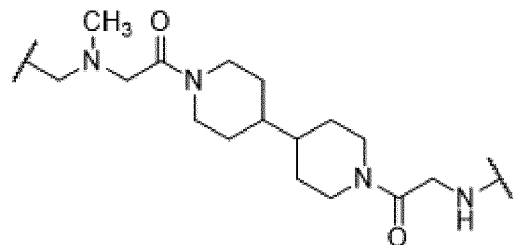
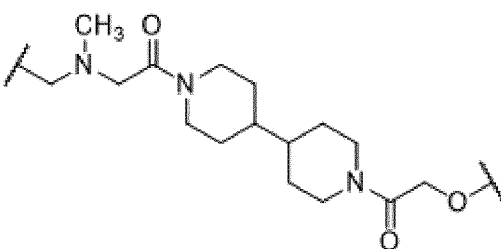
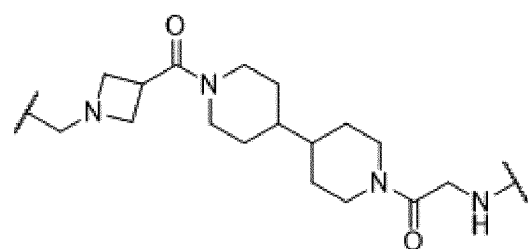
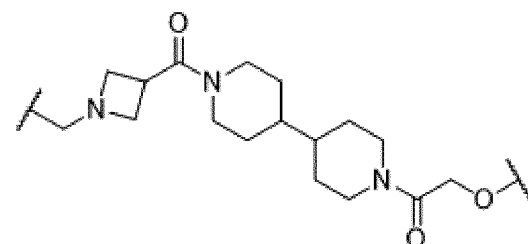
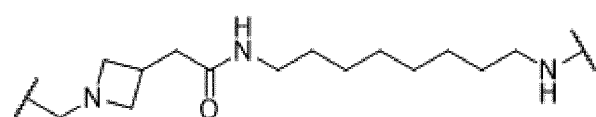
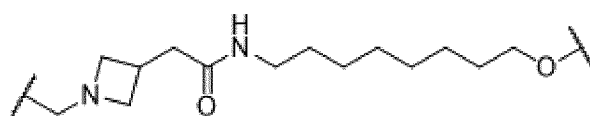
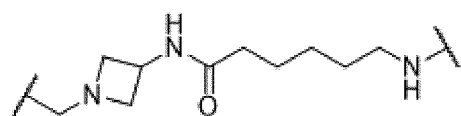
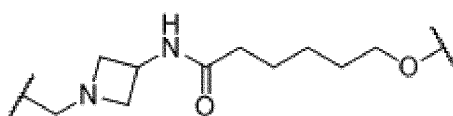
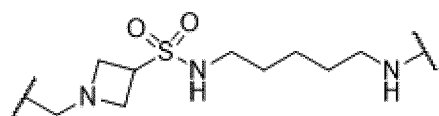
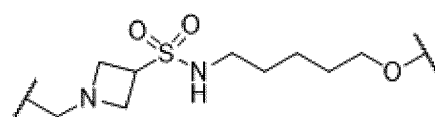
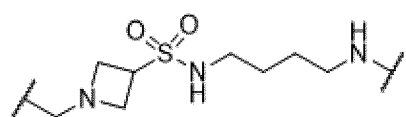
308. Соединение по любому из пп. 224-307, где n равно 1.

309. Соединение по любому из пп. 224-307, где n равно 0.

310. Соединение по любому из пп. 224-309, где линкер имеет структуру

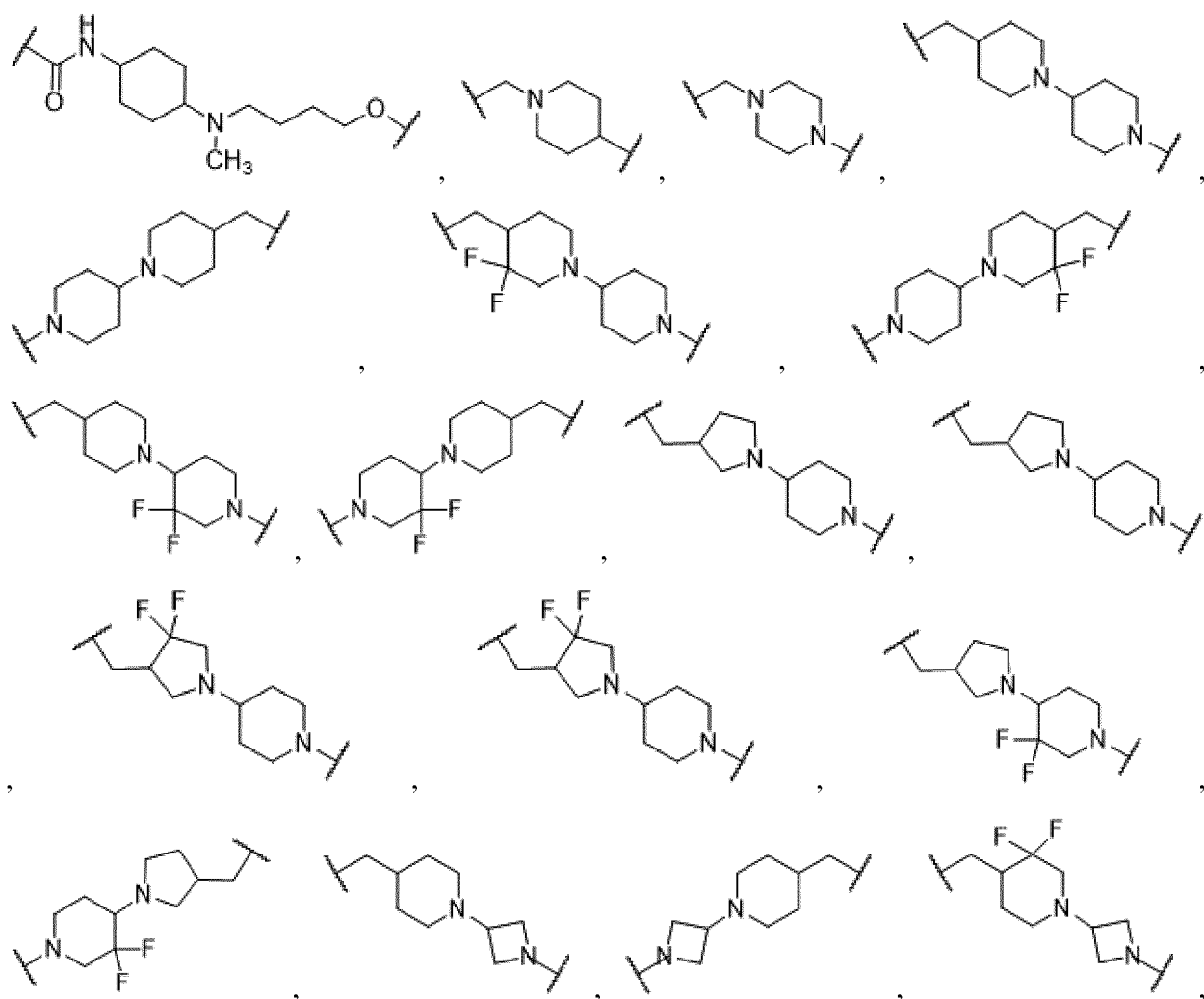


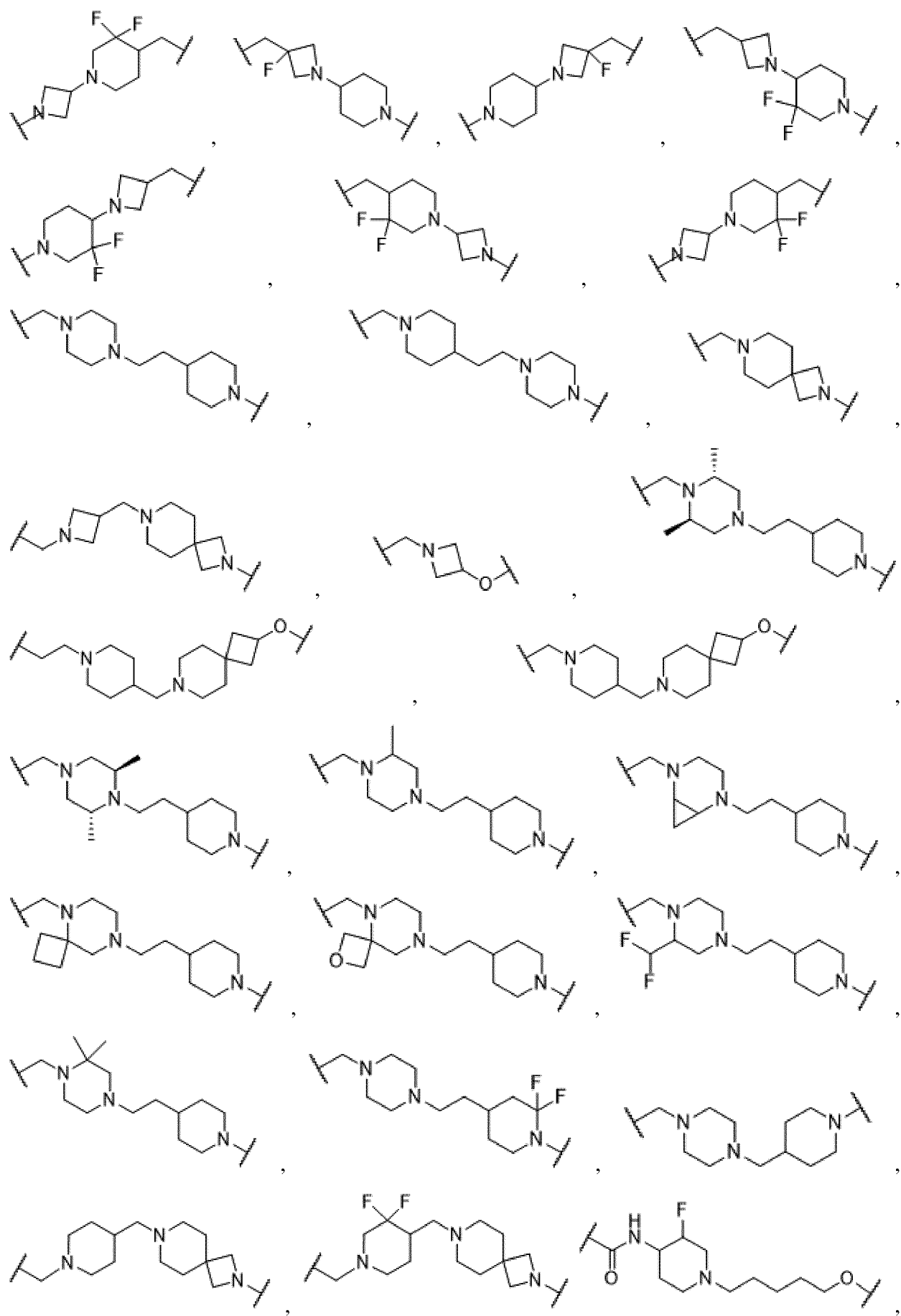


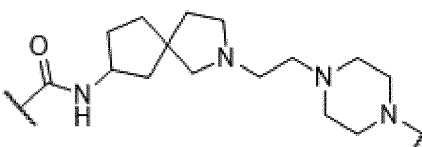
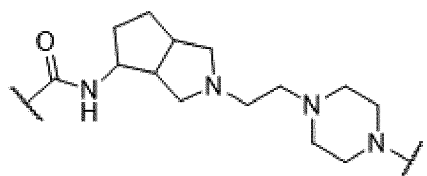
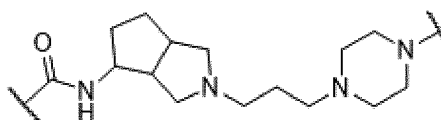
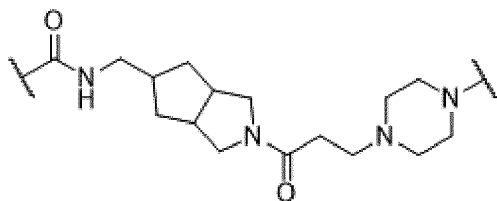
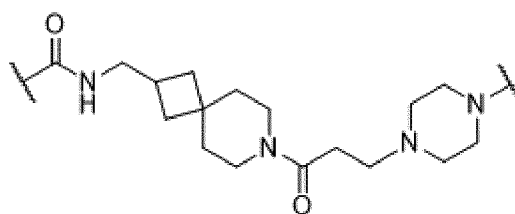
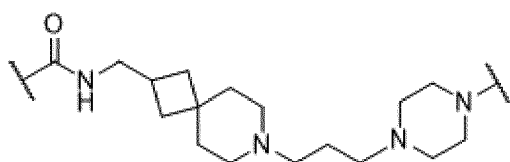
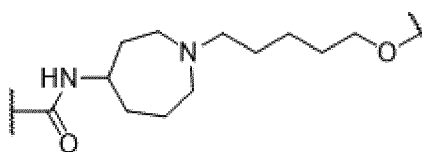
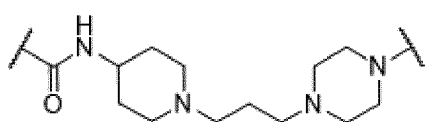
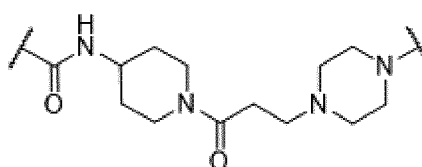
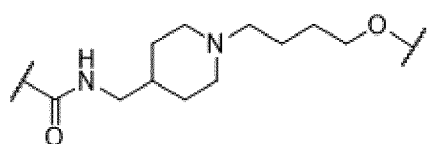
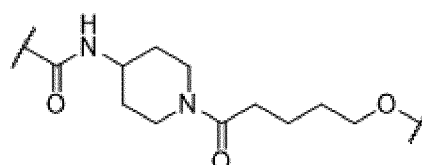
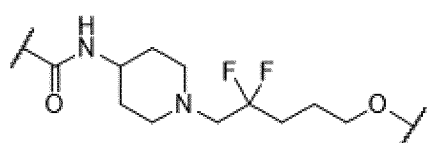
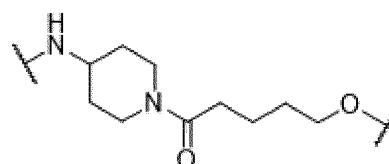
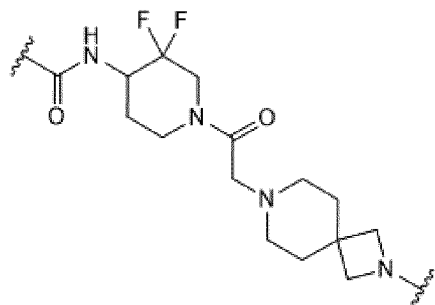
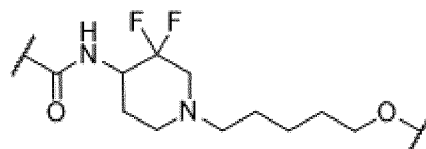
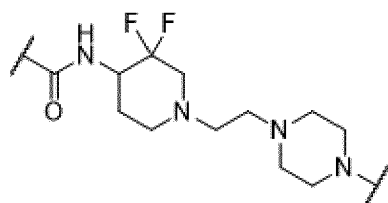


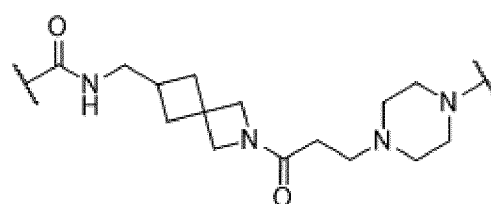
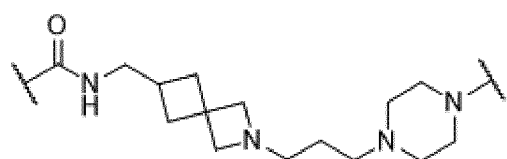
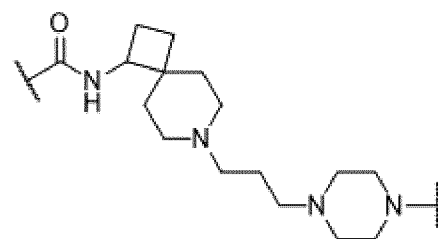
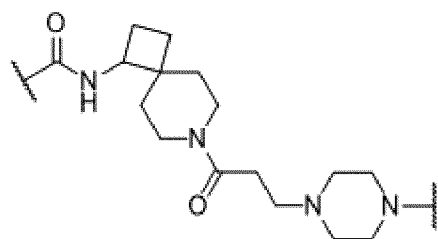
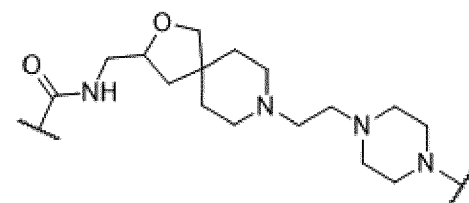
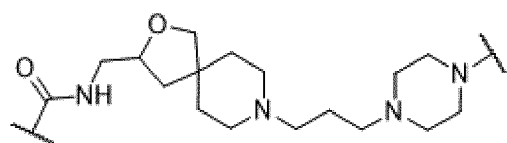
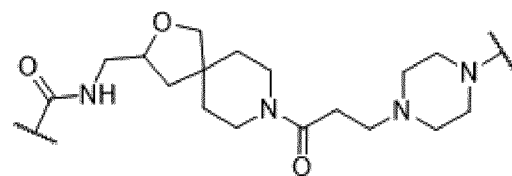
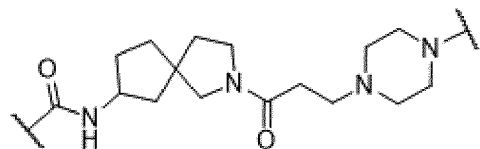
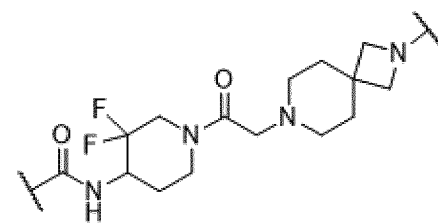
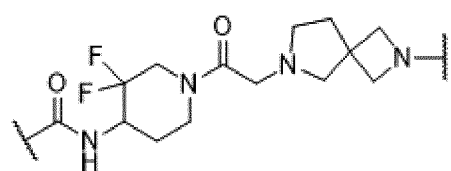
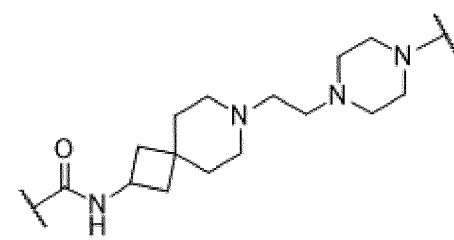
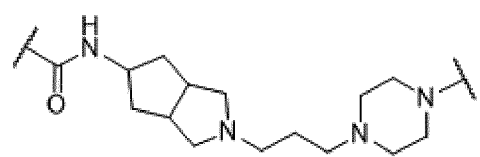
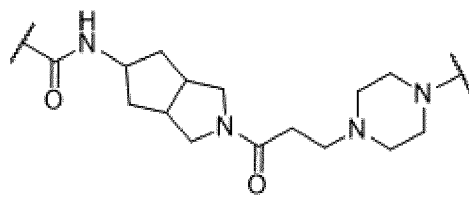
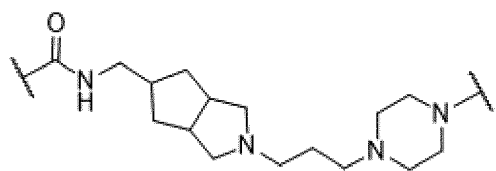
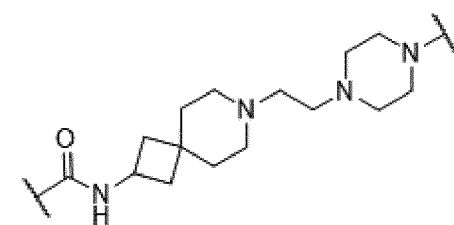
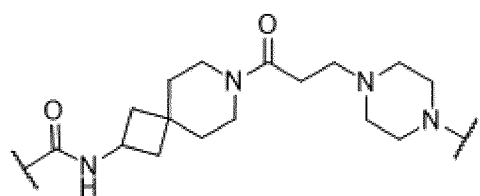


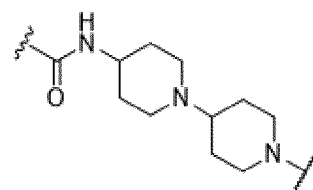
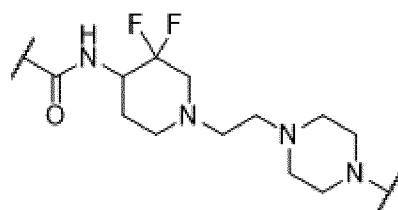
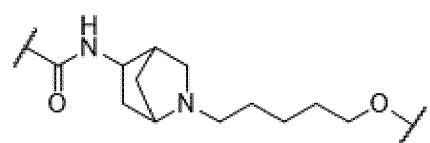
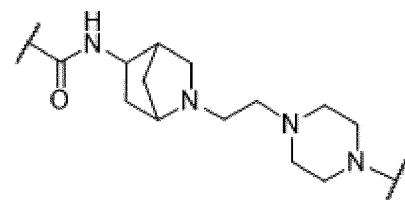
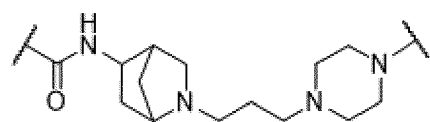
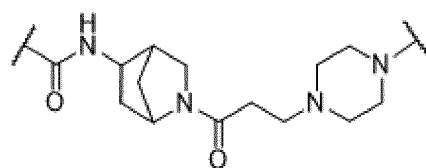
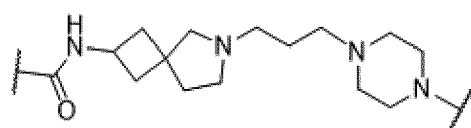
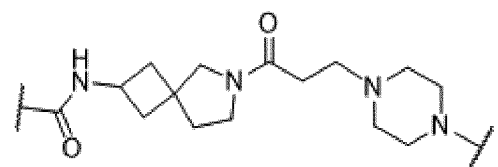
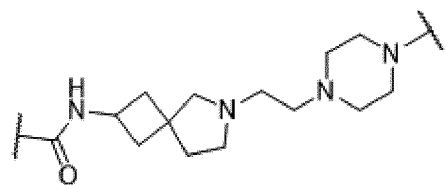
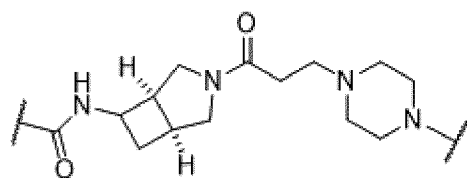
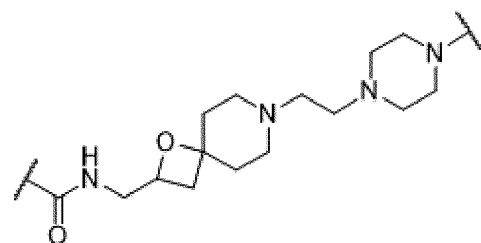
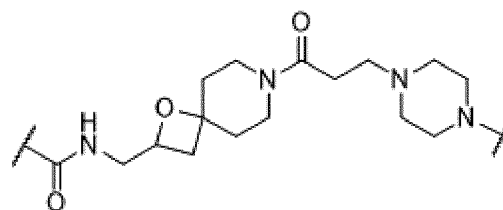
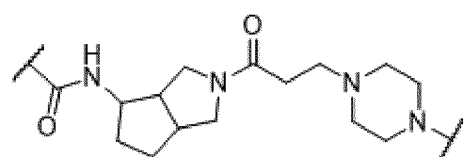
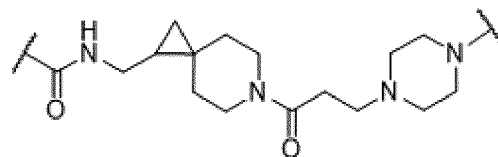
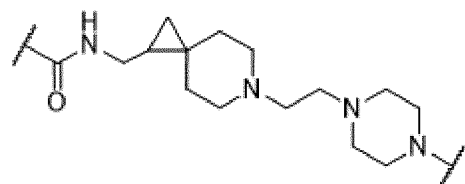
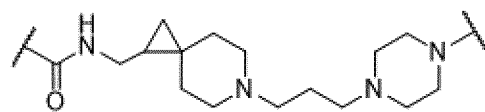
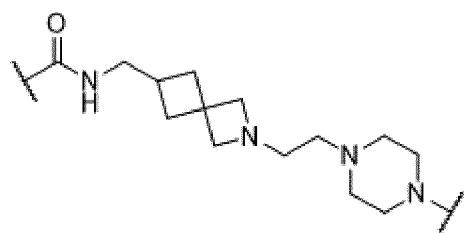
311. Соединение по любому из пп. 224-309, где линкер имеет структуру

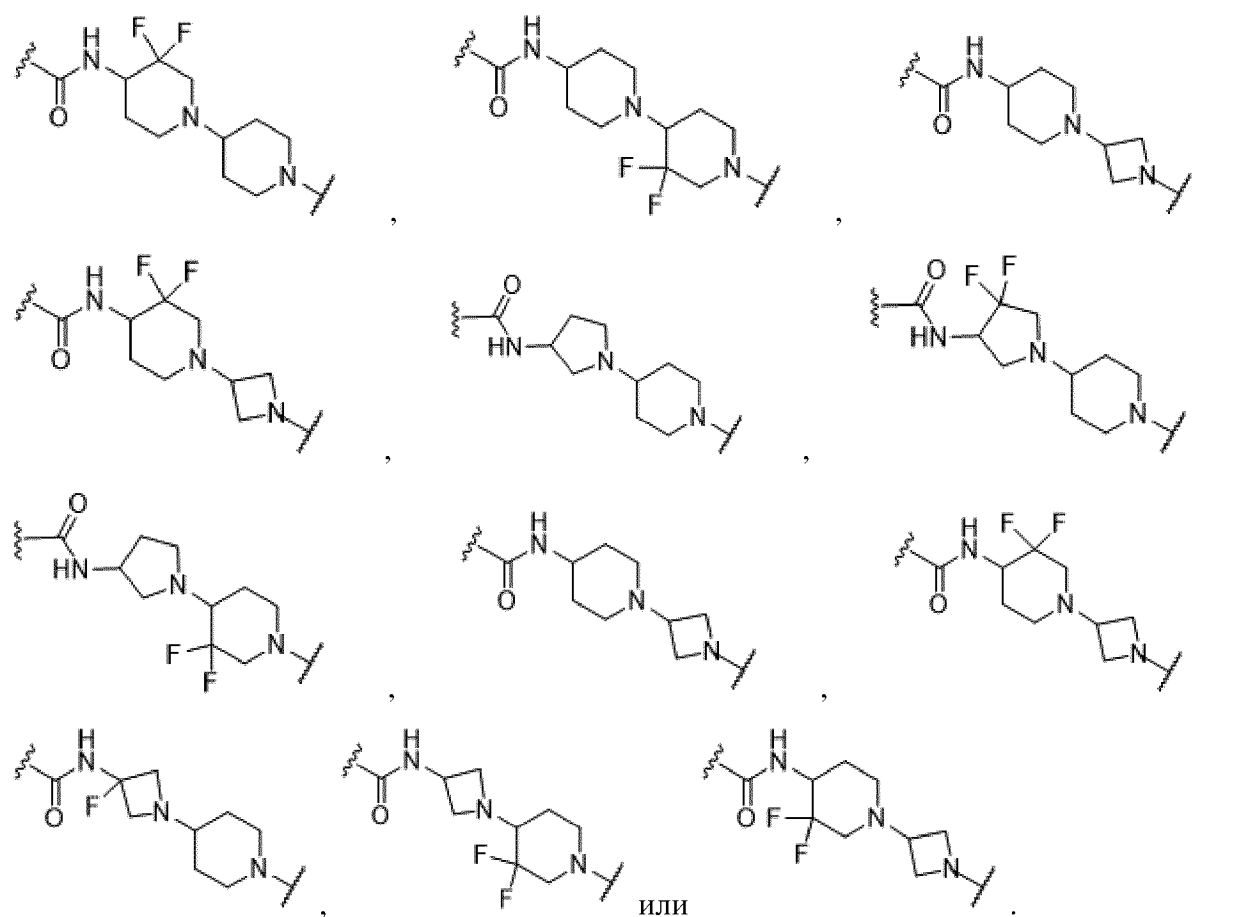




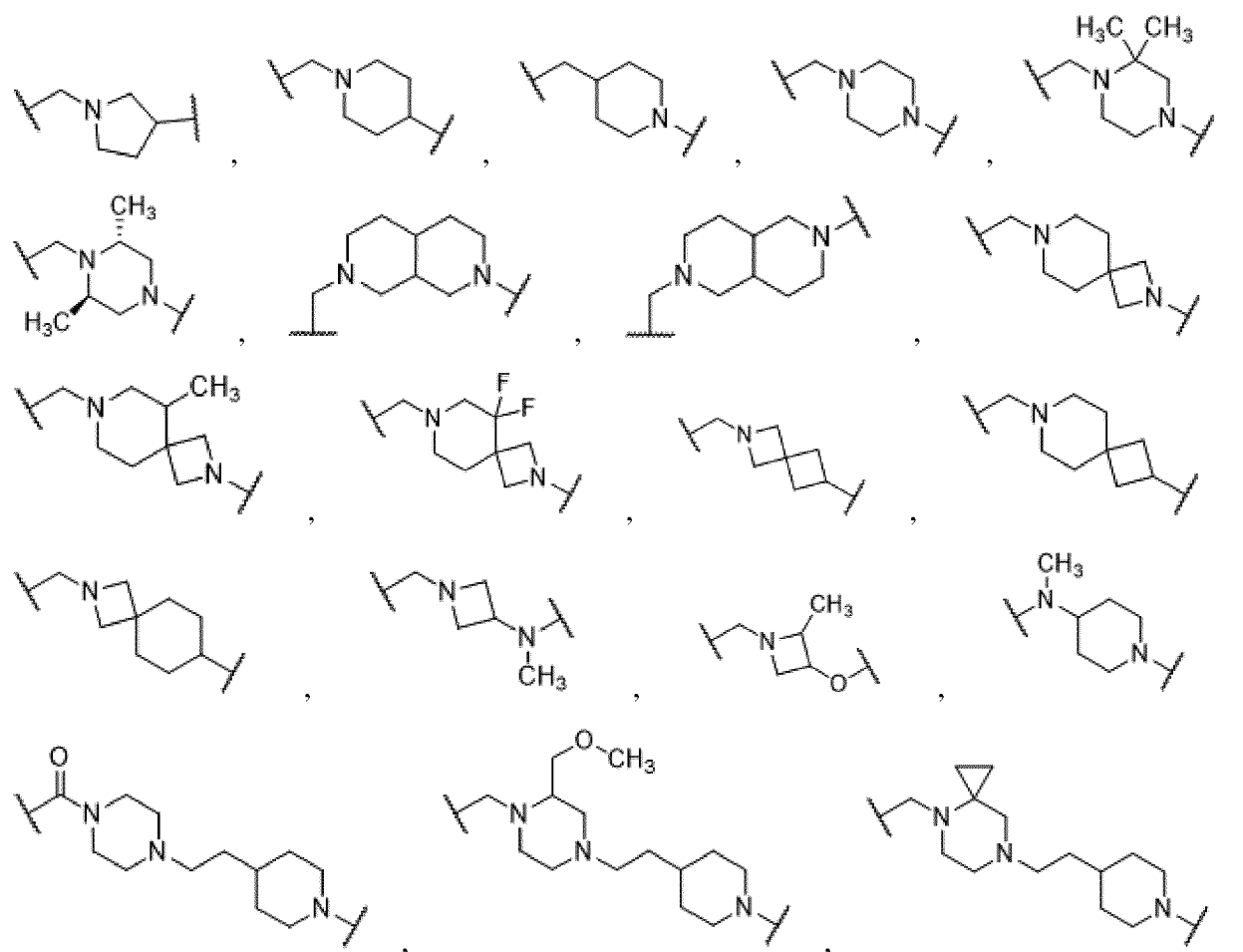


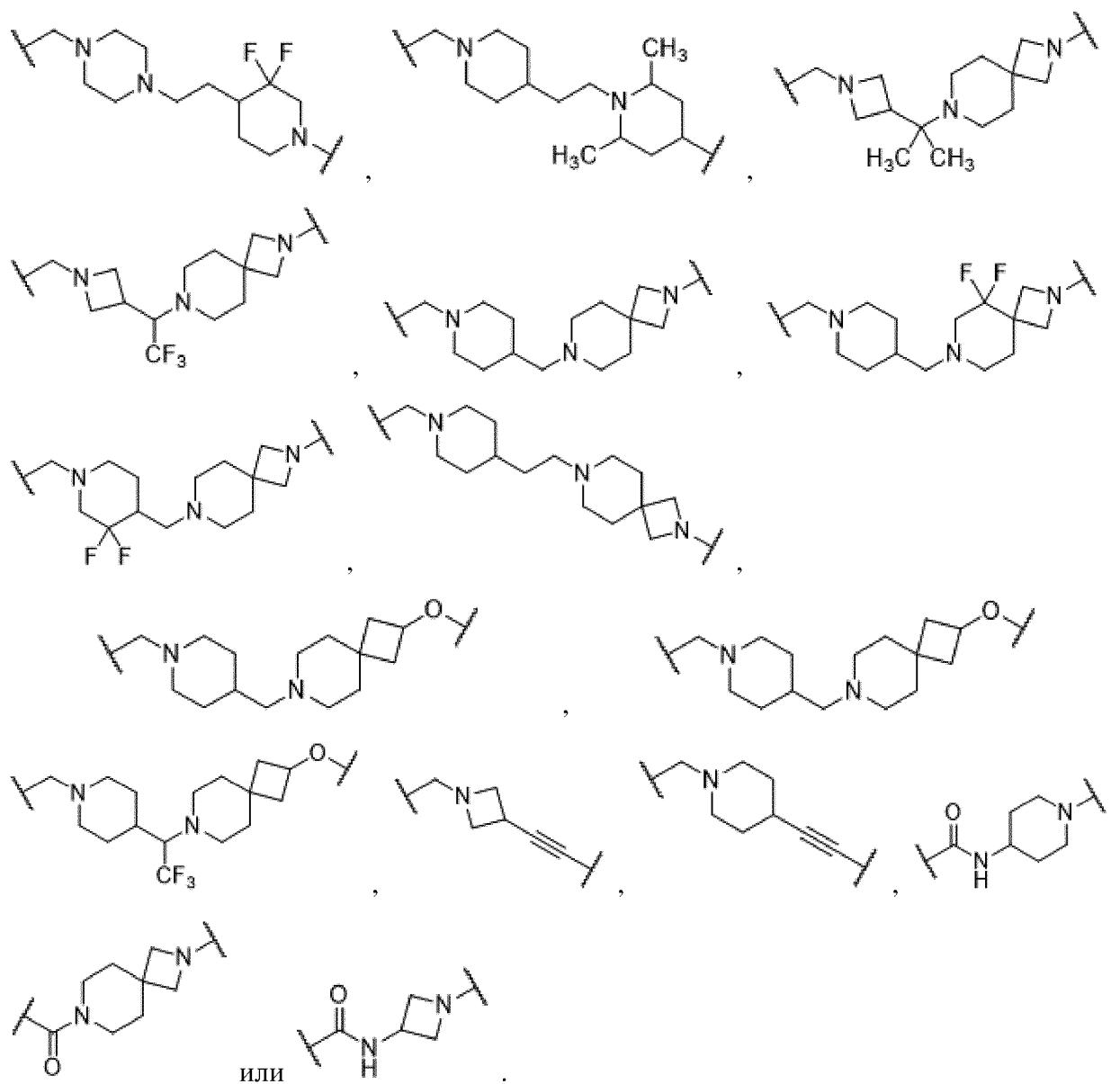






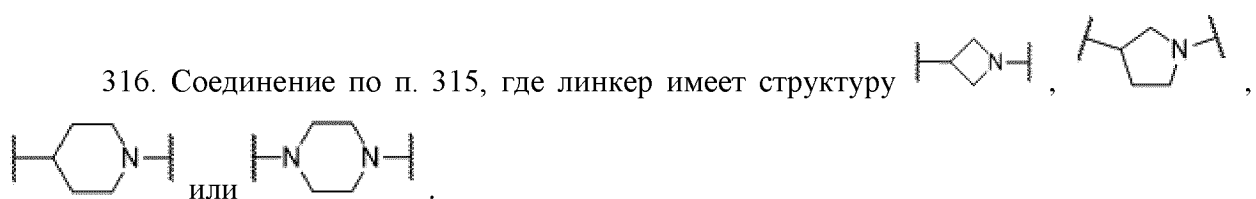
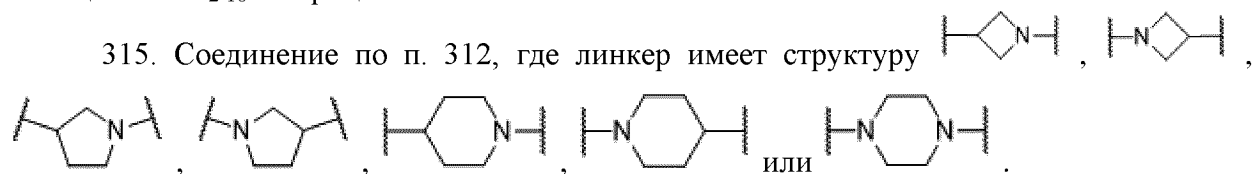
312. Соединение по любому из пп. 224-309, где линкер имеет структуру:





313. Соединение по любому из пп. 2-202, где линкер представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклический, необязательно замещенный C_{2-10} гетероциклический, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил.

314. Соединение по п. 313, где линкер представляет собой необязательно замещенный C_{2-10} гетероциклический



317. Соединение по любому из пп. 2-202, где линкер отсутствует.

318. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру любого из соединений В1-В6 в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

319. Соединение по любому из пп. 2-317, где соединение имеет структуру любого из соединений D1-D31 в Таблице 2А, или его фармацевтически приемлемая соль.

320. Соединение по любому из пп. 2-317, где соединение имеет структуру любого из соединений D32-D184 в Таблице 2В, или его фармацевтически приемлемая соль.

321. Соединение по любому из пп. 2-317, где соединение имеет структуру любого из соединений D185-D316 в Таблице 2С, или его фармацевтически приемлемая соль.

322. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп. 1-321 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

323. Способ ингибирования уровня BRD9 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-321, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композицией по пп. 322.

324. Способ ингибирования активности BRD9 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-321, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композицией по пп. 322.

325. Способ по п. 323 или 324, отличающийся тем, что клетка представляет собой раковую клетку.

326. Способ по п. 325, отличающийся тем, что рак представляет собой злокачественную рабдоидную опухоль, CD8+ Т-клеточную лимфому, карциному эндометрия, карциному яичников, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак простаты, почечно-клеточную карциному, меланому и т. д. колоректальный рак, саркому, немелкоклеточный рак легкого, рак желудка или рак груди.

327. Способ по п. 326, отличающийся тем, что рак представляет собой саркому.

328. Способ по п. 327, отличающийся тем, что саркома представляет собой саркому мягких тканей, синовиальную саркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, фибросаркому взрослых, альвеолярную саркому мягких частей, ангиосаркому, светлоклеточную саркому, десмопластическую мелкоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, фибромиксоидную саркому, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, саркому Капоши, липосаркому, лейомиосаркому, злокачественную мезенхимому, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, миксофибросаркому или рабдомиосаркому низшей степени. kf brj

329. Способ по п. 328, отличающийся тем, что саркома представляет собой синовиальную саркому.

330. Способ лечения расстройства, связанного с комплексом BAF, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-321, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 322.

331. Способ лечения расстройства, связанного с со слитым белком SS18-SSX, у

субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-321, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 322.

332. Способ лечения расстройства, связанного с комплексом BRD9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-321, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 322.

333. Способ по любому из пп. 330-332, отличающийся тем, что заболевание представляет собой рак.

334. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-321, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 322.

335. Способ по п. 333 или 334, отличающийся тем, что рак представляет собой злокачественную рабдоидную опухоль, CD8+ Т-клеточную лимфому, карциному эндометрия, карциному яичников, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак простаты, почечно-клеточную карциному, меланому и т. д. колоректальный рак, саркому, немелкоклеточный рак легкого, рак желудка или рак груди.

336. Способ по п. 335, отличающийся тем, что рак представляет собой саркому.

337. Способ по п. 336, отличающийся тем, что саркома представляет собой саркому мягких тканей, синовиальную саркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, фибросаркому взрослых, альвеолярную саркому мягких частей, ангиосаркому, светлоклеточную саркому, десмопластическую мелкоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, фибромиксоидную саркому, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, саркому Капоши, липосаркому, лейомиосаркому, злокачественную мезенхимому, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, миксофибросаркому или рабдомиосаркому низшей степени.

338. Способ по п. 337, отличающийся тем, что саркома представляет собой синовиальную саркому.

339. Способ по любому из пп. 330-332, отличающийся тем, что заболевание представляет собой инфекцию.

340. Способ лечения инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-321, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 322.

341. Способ по п. 339 или 340, отличающийся тем, что инфекция представляет собой вирусную инфекцию.

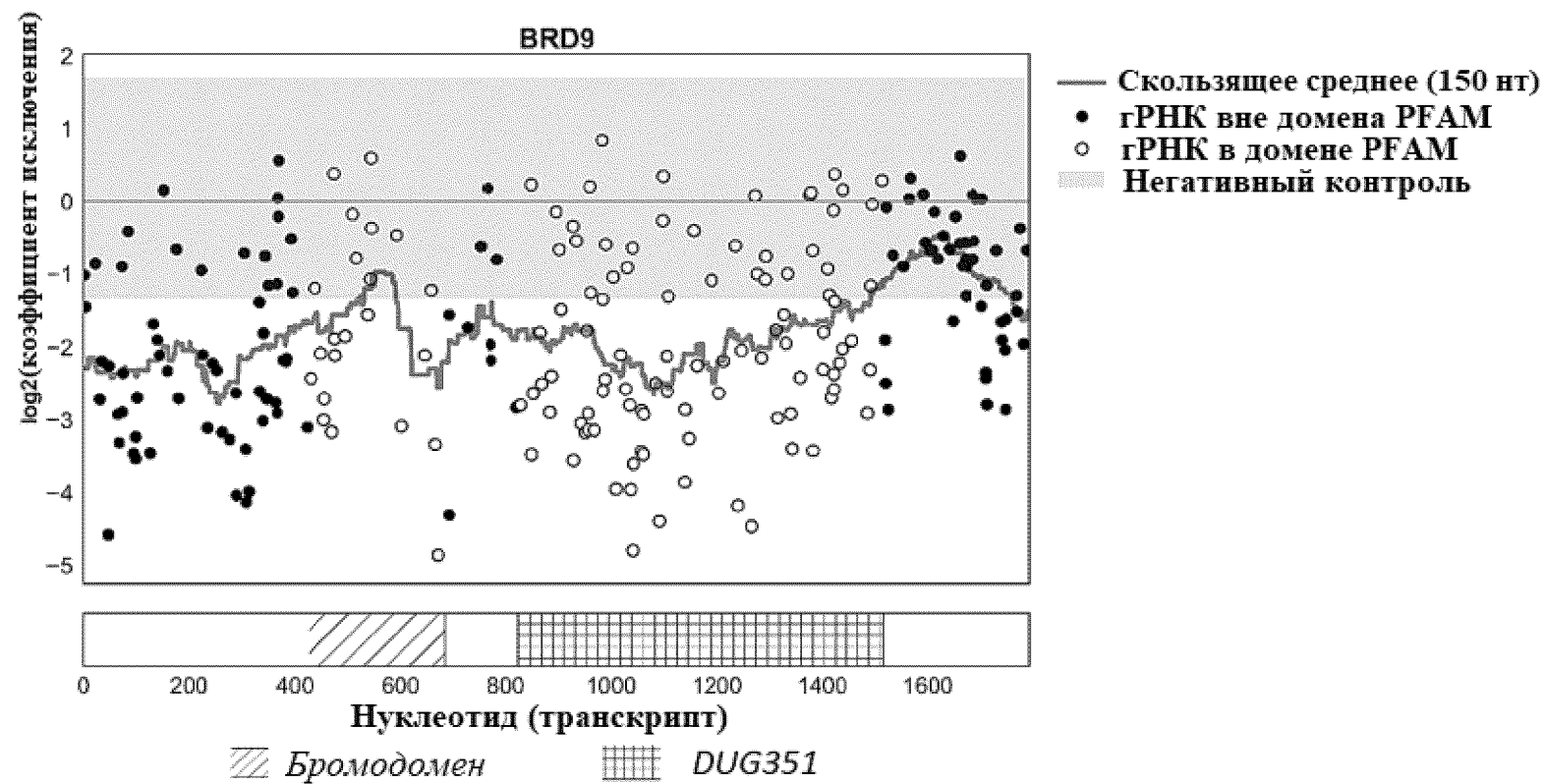
342. Способ по п. 341, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой инфекцию вирусом семейства Retroviridae, семейства Hepadnaviridae, семейства Flaviviridae, семейства Adenoviridae, семейства Herpesviridae, семейства Papillomaviridae, семейства Parvoviridae, семейства Polyomaviridae или семейства Paramyxoviridae.

343. Способ по п. 341 или 342, отличающийся тем, что вирусная инфекция

представляет собой Coffin Siris, нейрофиброматоз или множественную менингиому

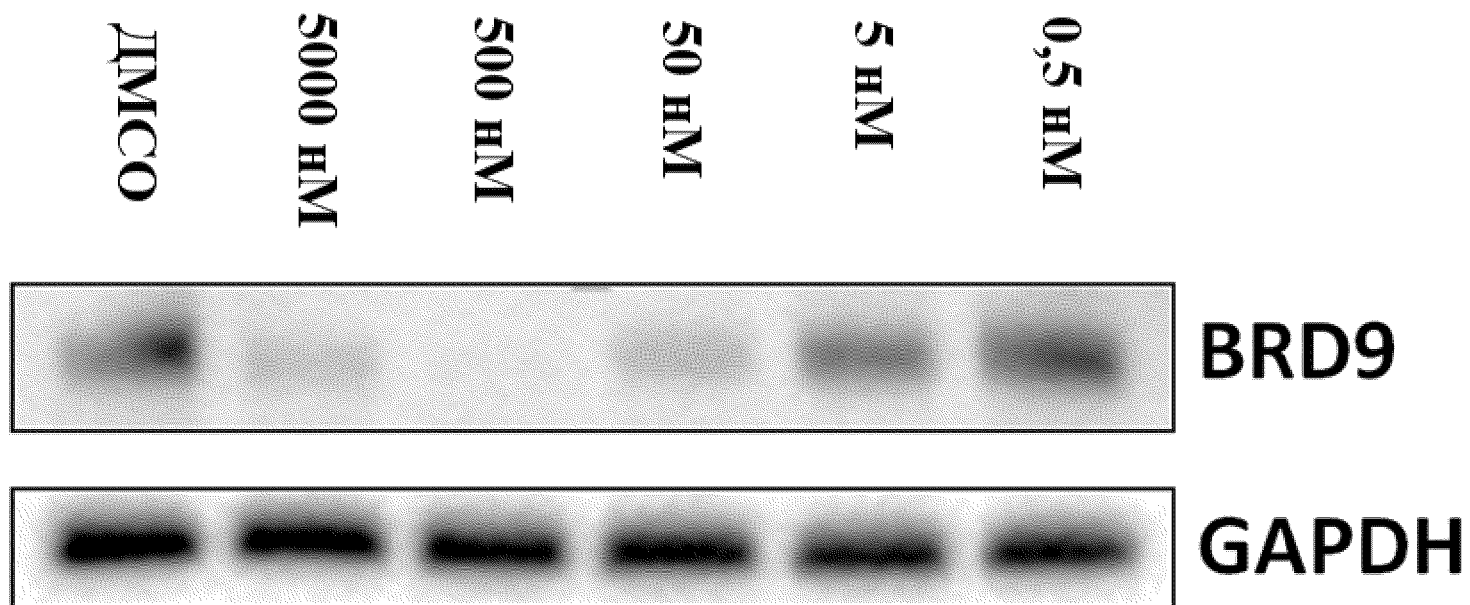
По доверенности

ФИГ. 1

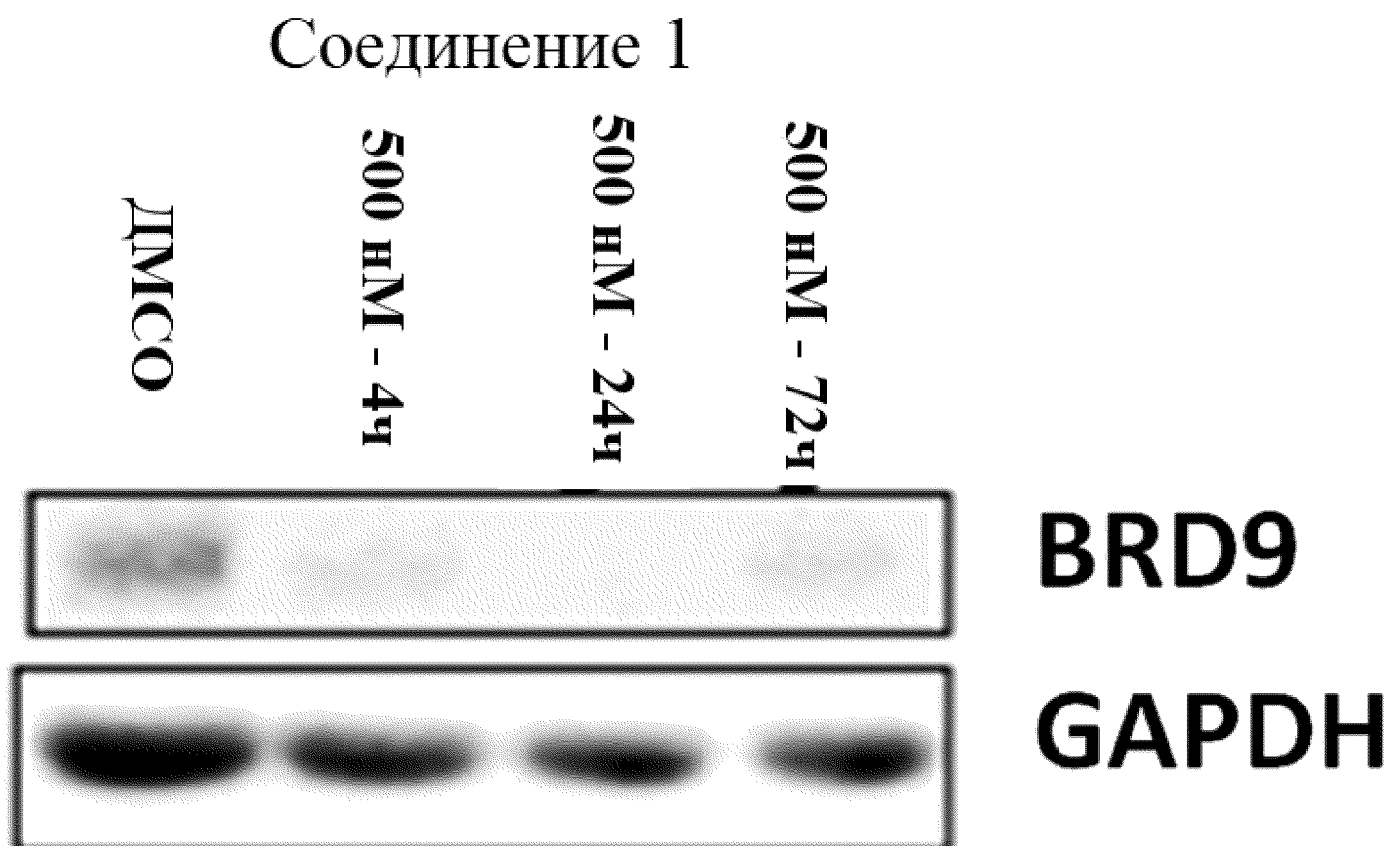


ФИГ. 2

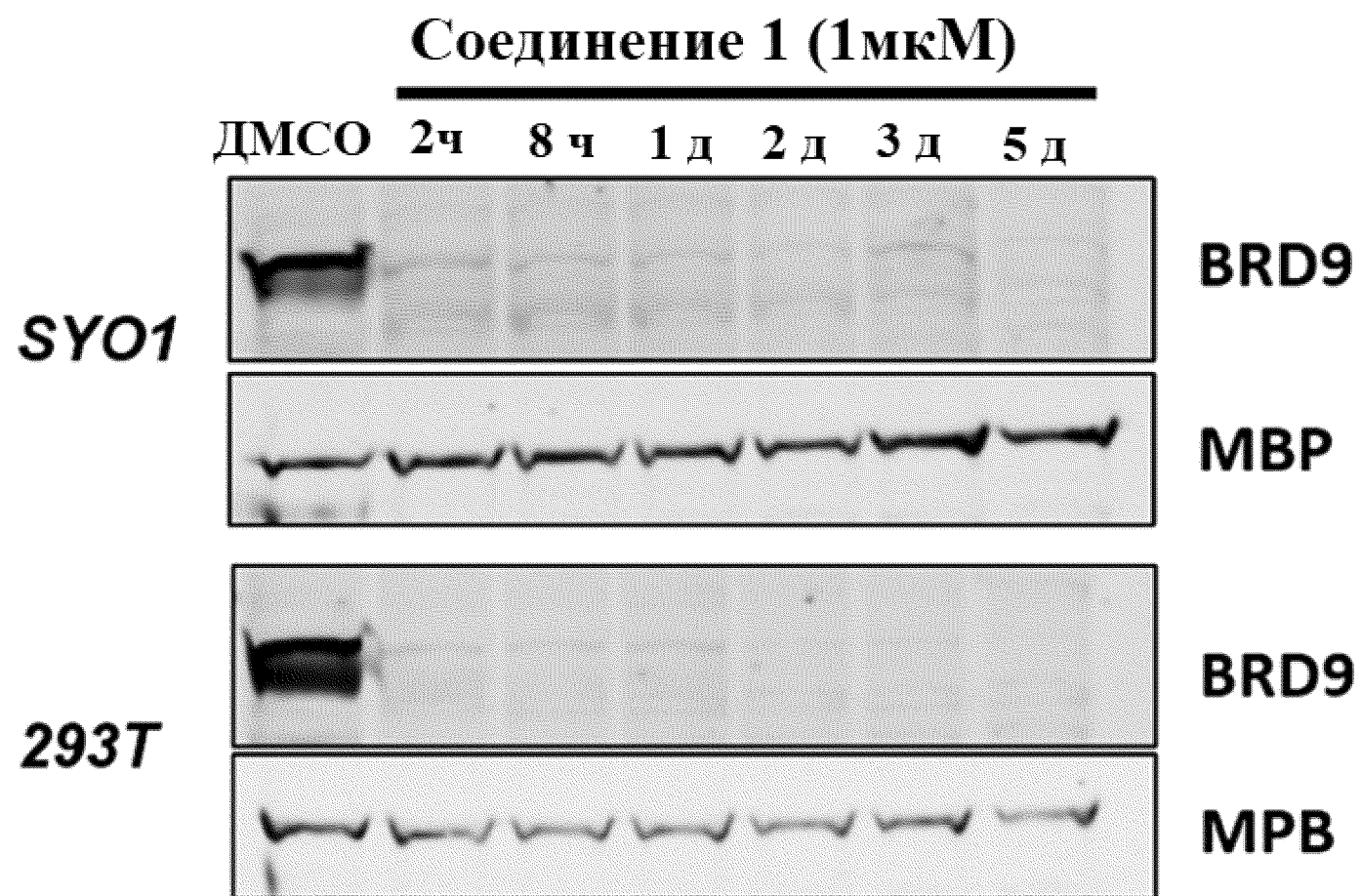
Соединение 1



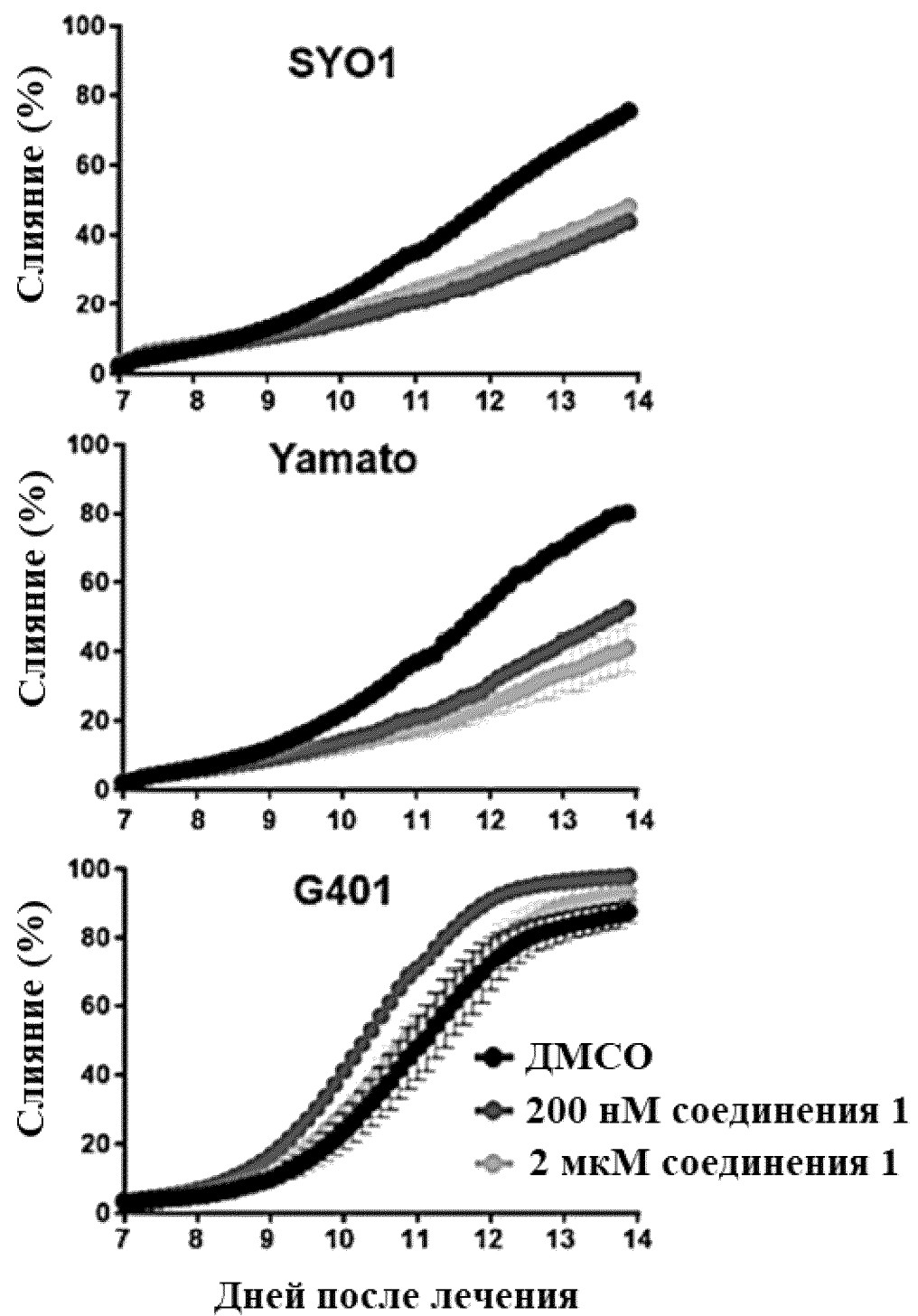
ФИГ. 3

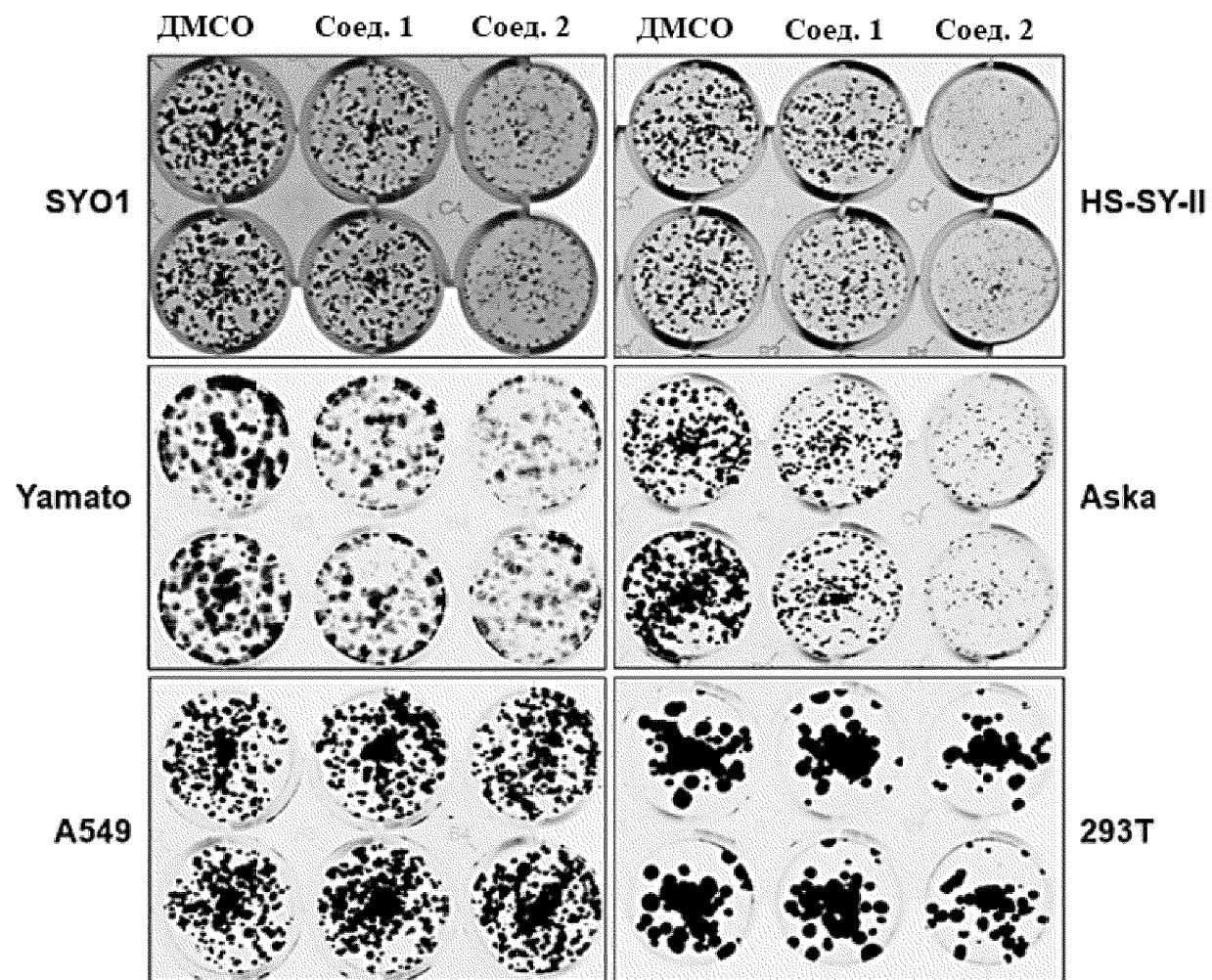


ФИГ. 4



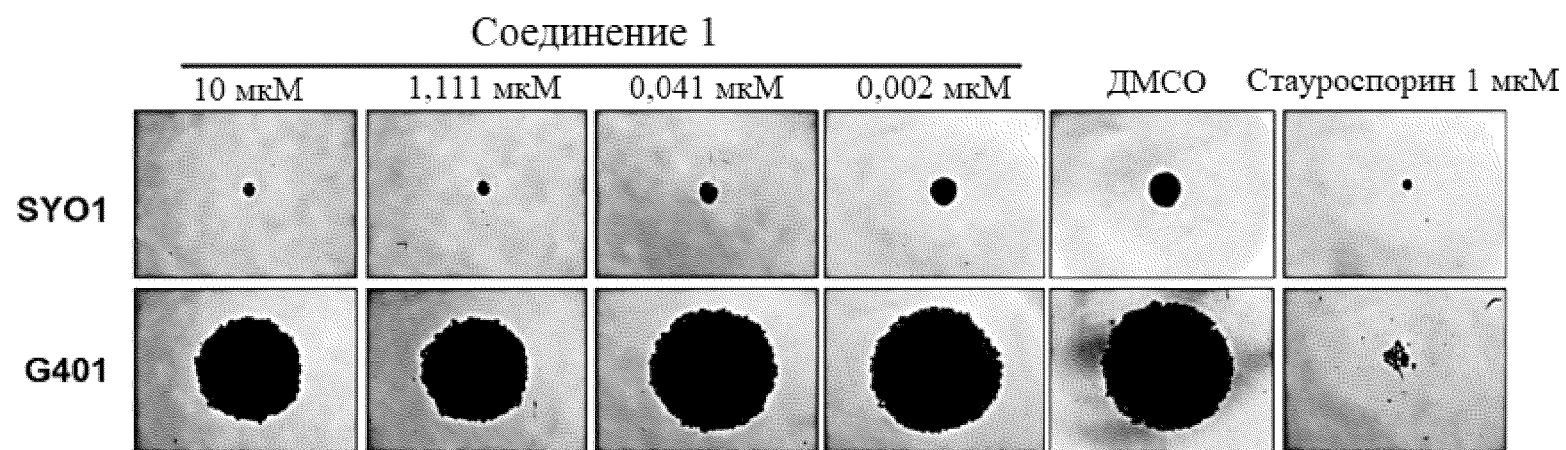
ФИГ. 5





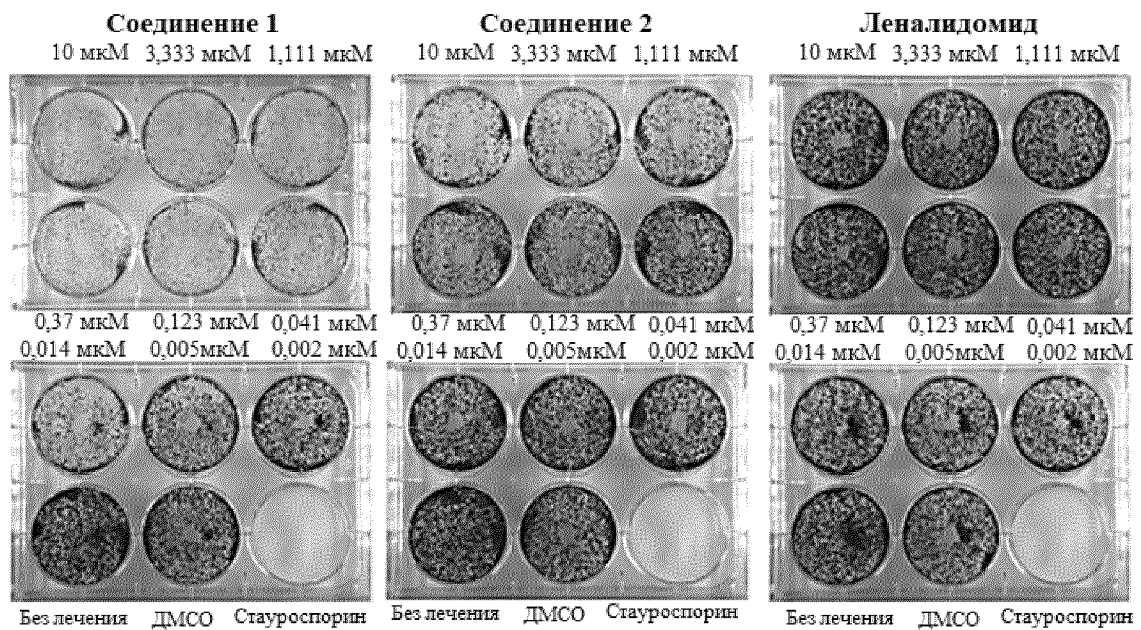
ФИГ. 6

ФИГ. 7

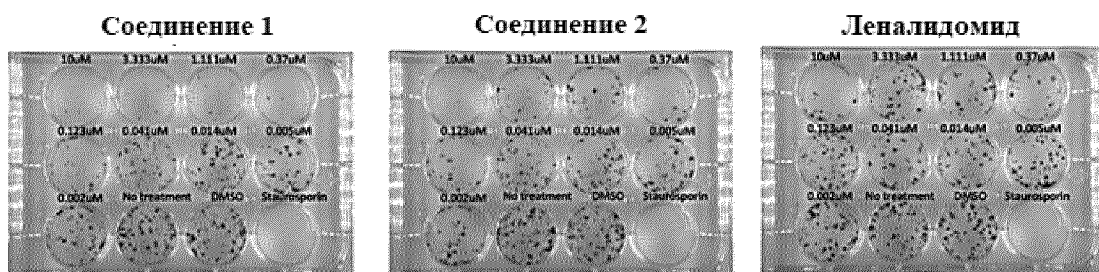


ФИГ. 8

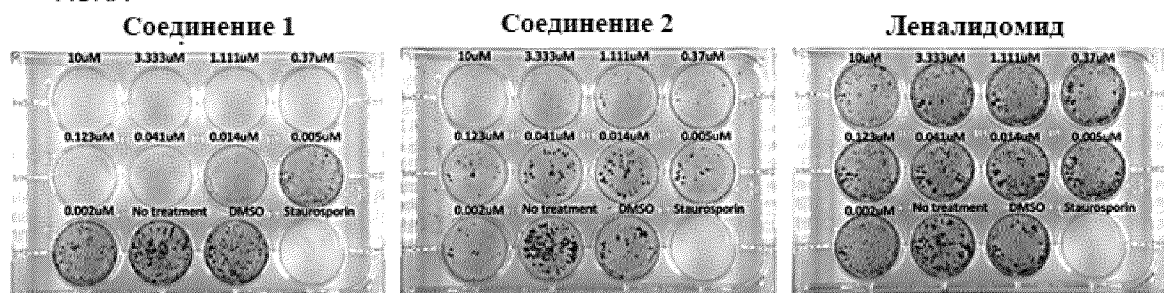
SYO1



HS-SY-II



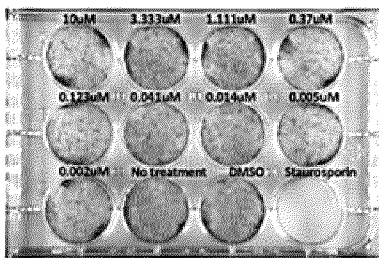
ASKA



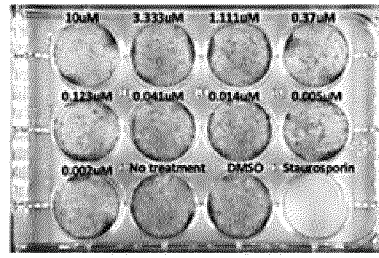
ФИГ. 9

RD

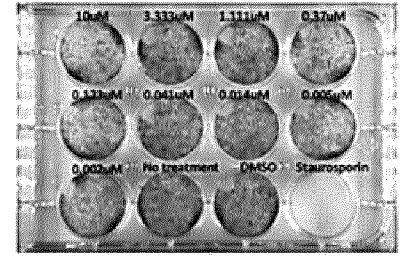
Соединение 1



Соединение 2

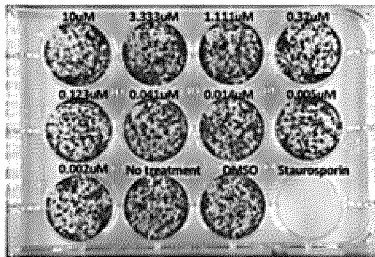


Леналидомид

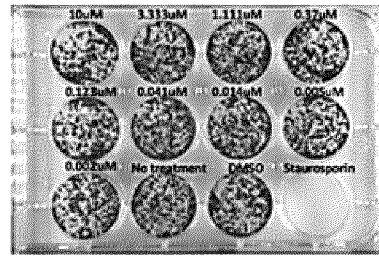


HCT116

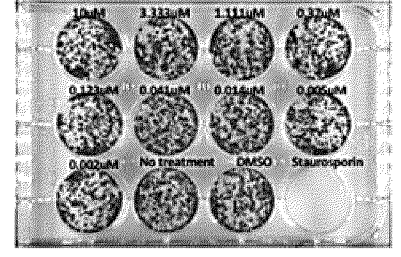
Соединение 1



Соединение 2

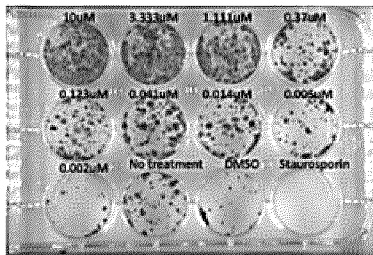


Леналидомид

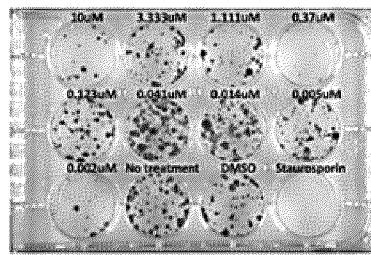


Calu6

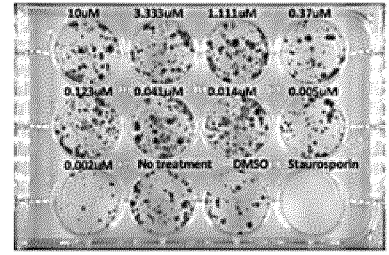
Соединение 1



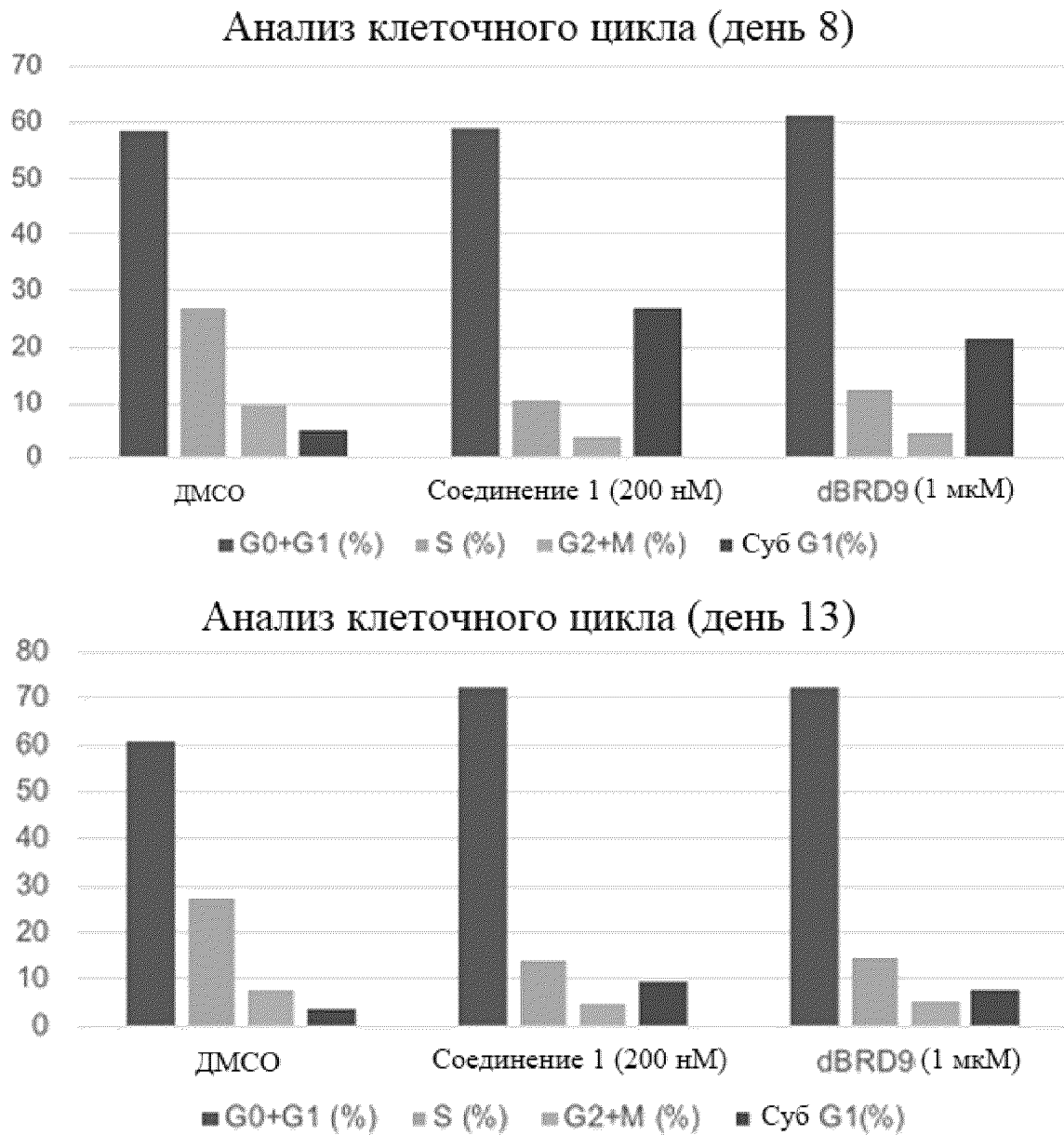
Соединение 2



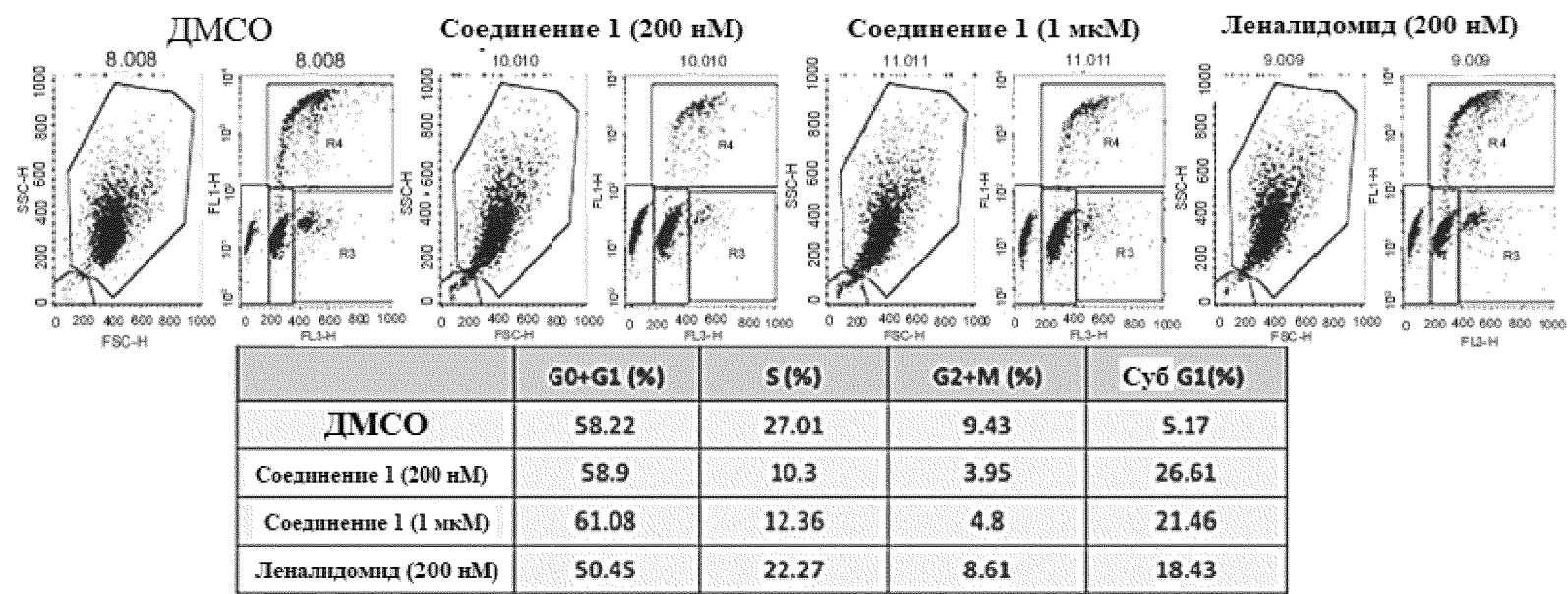
Леналидомид



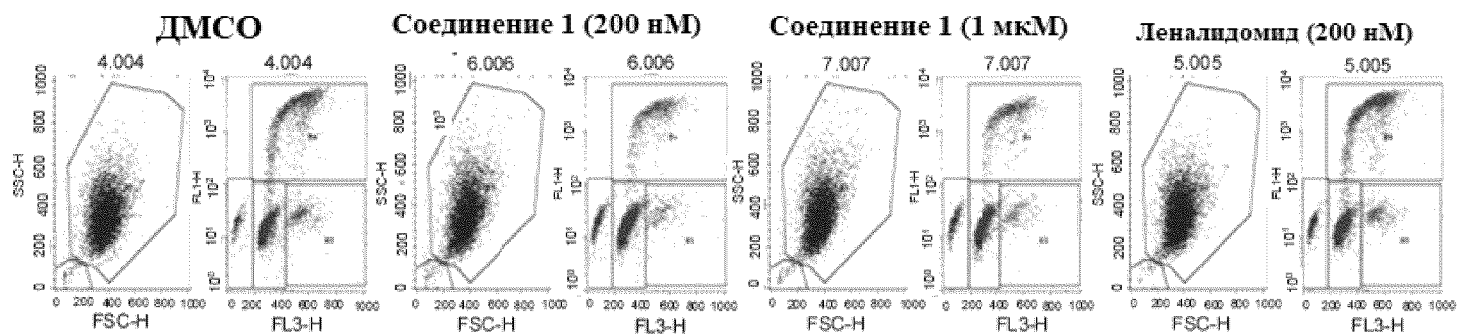
ФИГ. 10



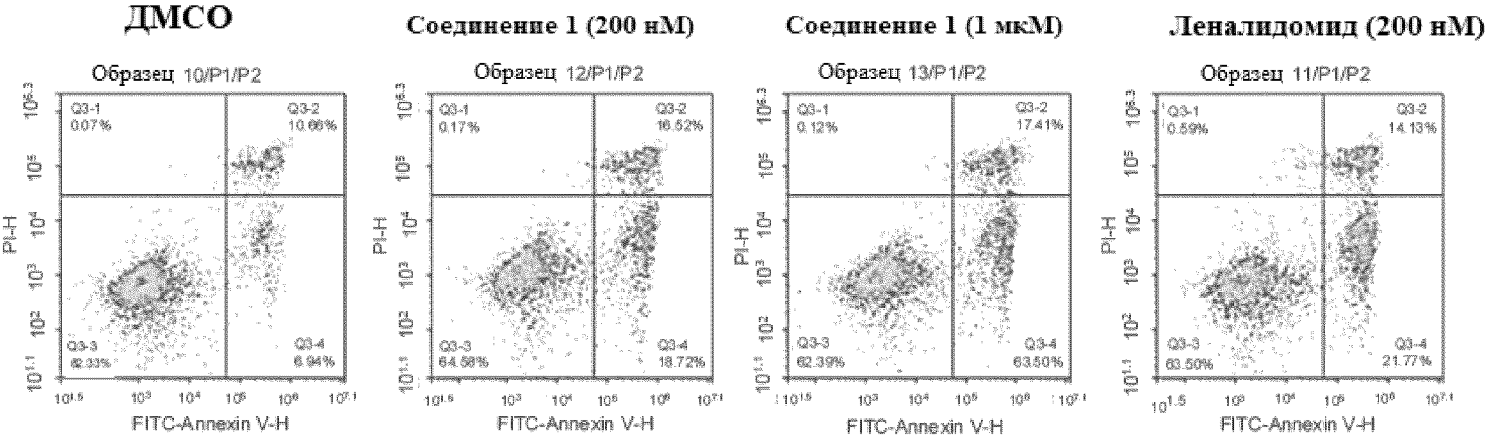
ФИГ. 11



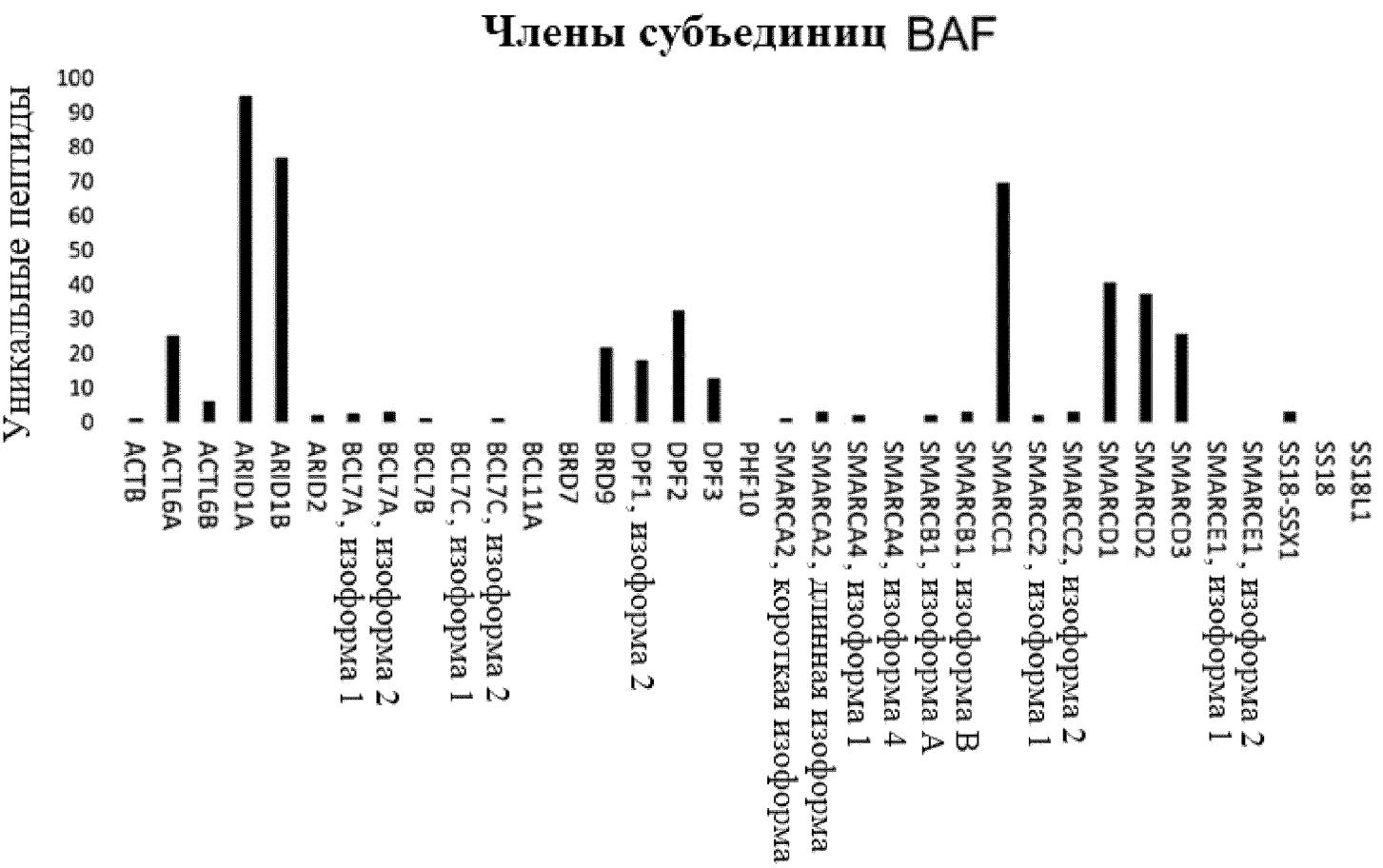
ФИГ. 12



ФИГ. 13



	ДМСО	Соединение 1 (200 нМ)	Соединение 1 (1 мкМ)	Леналидомид (200 нМ)
Клетка раннего апоптоза	6.94	18.72	20.08	21.77
Клетка позднего апоптоза	10.66	16.52	17.41	14.13



ФИГ. 14