

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192553** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.21

(22) Дата подачи заявки
2020.03.27

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) PROTAS, РАСЩЕПЛЯЮЩИЕ РЕЦЕПТОР ЭСТРОГЕНА

(31) 62/825,924

(32) 2019.03.29

(33) US

(86) PCT/EP2020/058702

(87) WO 2020/201080 2020.10.08

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

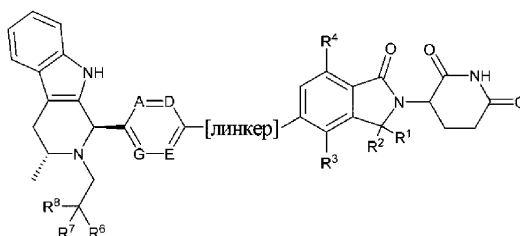
(72) Изобретатель:

Ян Бин (US), Хэйхау Томас Джордж
Кристофер, Фаллан Шарлин, Скотт
Джеймс Стюарт, Диен Коура, Барлаам
Бернар Кристоф, Ниссинк Йоханнес
Вилхелмус Мария (GB)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В целом настоящее описание относится к соединениям формулы (I)



и их фармацевтически приемлемым солям, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , линкер, A, G, D и E имеют любые из значений, определенных в данном документе. Данное описание также относится к применению таких соединений и их фармацевтически приемлемых солей в способах лечения организма человека или животного, например в предупреждении или лечении рака. Данное описание также относится к способам и промежуточным соединениям, вовлеченным в получение таких соединений, и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

A1

202192553

202192553

A1

PROTAC, РАСЩЕПЛЯЮЩИЕ РЕЦЕПТОР ЭСТРОГЕНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Показано, что соединения в соответствии с настоящим описанием обладают сильной противоопухолевой активностью, являясь применимыми в подавлении неконтролируемой клеточной пролиферации, которая возникает при злокачественном заболевании. Соединения в соответствии с настоящим описанием обеспечивают противоопухолевый эффект, действуя, как минимум, в качестве химер, нацеленных на протеолиз (PROTAC), для селективного расщепления рецептора эстрогена альфа. Например, соединения в соответствии с настоящим описанием могут демонстрировать противоопухолевую активность благодаря способности расщеплять рецептор эстрогена в ряде различных клеточных линий рака молочной железы, например, в клеточных линиях рака молочной железы MCF-7, САМА-1 и/или BT474. Можно ожидать, что такие соединения будут более подходящими в качестве терапевтических средств, в частности для лечения рака. Данное описание также относится к способам и промежуточным соединениям, вовлеченным в получение указанных соединений, и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Рецептор эстрогена альфа (ER α , ESR1, NR3A) и рецептор эстрогена бета (ER β , ESR2, NR3b) представляют собой рецепторы стероидных гормонов, которые являются членами большого семейства ядерных рецепторов. Будучи организованным аналогично всем ядерным рецепторам, ER α состоит из шести функциональных доменов (под названиями от A до F) (Dahlman-Wright, et al., Pharmacol. Rev., 2006, 58:773-781), и его классифицируют как лиганд-зависимый фактор транскрипции, поскольку после связывания со специфическим лигандом (женским половым стероидным гормоном, представляющим собой 17 β -эстрадиол) комплекс связывается с геномными последовательностями под названием "элементы рецептора эстрогена" (ERE) и взаимодействует с корегуляторами с модуляцией транскрипции целевых генов. Ген ER α расположен в 6q25.1 и кодирует белок 595AA, и множественные изоформы можно получать за счет альтернативных сплайсинга и сайтов инициации трансляции. В дополнение к ДНК-связывающему домену (домен C) и лиганд-связывающему домену

(домен E), рецептор содержит N-концевой домен (A/B), шарнирный домен (D), который соединяет домены C и E, и C-концевой удлинённый участок (домен F). В то время как домены C и E из ER α и ER β являются достаточно консервативными (соответственно 96% и 55% идентичности аминокислотной последовательности), консервативность доменов A/B, D и F является низкой (менее 30% идентичности аминокислотной последовательности). Оба рецептора вовлечены в регуляцию и развитие женских половых путей, кроме того, выполняют функции в центральной нервной системе, сердечно-сосудистой системе и в метаболизме в костной ткани. Геномное действие ER происходит в ядре клетки, когда рецептор связывается с ERE непосредственно (прямая активация или классический путь) или опосредованно (непрямая активация или неклассический путь). В отсутствие лиганда ER связаны с белками теплового шока, Hsp90 и Hsp70, и связанный шаперонный механизм стабилизирует лиганд-связывающий домен (LBD), делая его доступным для лиганда. ER с присоединённым лигандом отделяется от белков теплового шока, приводя к конформационному изменению рецептора, которое делает возможным димеризацию, связывание с ДНК, взаимодействие с коактиваторами или корепрессорами и модуляцию экспрессии целевого гена. В неклассическом пути AP-1 и Sp-1 представляют собой альтернативные регуляторные последовательности ДНК, используемые обеими изоформами рецептора для модуляции экспрессии генов. В этом примере ER не взаимодействует с ДНК непосредственно, а через связывание с другими факторами транскрипции, связанными с ДНК, например c-Jun или c-Fos (Kushner et al., Pure Applied Chemistry 2003, 75:1757-1769). Точный механизм, посредством которого ER влияет на транскрипцию генов, плохо изучен, но, по-видимому, он опосредован многочисленными ядерными факторами, которые рекрутируются рецептором, связанным с ДНК. Рекрутинг корегуляторов, главным образом, опосредуется двумя белковыми поверхностями, AF2 и AF1, которые расположены соответственно в E-домене и A/B-домене. AF1 регулируется факторами роста, и его активность зависит от окружения клетки и промотора, при этом активность AF2 полностью зависит от связывания с лигандом. Хотя два домена могут действовать независимо, максимальная транскрипционная активность ER достигается благодаря синергетическим взаимодействиям благодаря двум доменам (Tzukerman, et al., Mol. Endocrinology, 1994, 8:21-30). Хотя ER считаются факторами транскрипции, они могут также действовать через негеномные механизмы, о чем свидетельствуют быстрые эффекты ER в тканях после введения эстрадиола в сроки, которые считаются слишком короткими для геномного действия. До сих пор неясно, являются ли рецепторы, ответственные за быстрое действие эстрогена, теми же ядерными ER или другими

стероидными рецепторами, связанными с G-белком (Warner, et al., Steroids 2006 71:91-95), тем не менее, было выявлено растущее количество путей, индуцируемых эстрадиолом, например путь MAPK/ERK, и активация эндотелиальной синтазы оксида азота, и путь PI3K/Akt. В дополнение к лиганд-зависимым путям, показано, что ER α обладает лиганд-
 5 независимой активностью, опосредованной AF-1, которую связывают со стимуляцией MAPK посредством передачи сигнала, опосредованной фактором роста, например инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1) и эпидермальным фактором роста (EGF). Активность AF-1 зависит от фосфорилирования Ser118, и примером перекрестных взаимодействий между ER и передачей сигнала, опосредованной фактором роста,
 10 является фосфорилирование Ser118 с помощью MAPK в ответ на факторы роста, такие как IGF-1 и EGF (Kato, et al., Science, 1995, 270:1491-1494).

Показано, что с ER связывается большое число структурно различающихся соединений. Некоторые соединения, такие как эндогенный лиганд эстрадиол, действуют как агонисты рецептора, при этом другие конкурентно ингибируют связывание
 15 эстрадиола и действуют в качестве антагонистов рецептора. Такие соединения можно поделить на 2 класса в зависимости от их функциональных эффектов. Селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM), такие как тамоксифен, характеризуются способностью действовать в качестве как агонистов, так и антагонистов рецептора, в зависимости от окружения клетки и промотора, а также от целевой изоформы ER.
 20 Например, тамоксифен действует как антагонист в ткани молочной железы, однако действует как частичный агонист в костной ткани, сердечно-сосудистой системе и матке. Все SERM, по-видимому, действуют как антагонисты AF2 и получают свои свойства частичных агонистов через AF1. Члены второй группы, примером которой является фульвестрант, классифицируются как полные антагонисты и способны блокировать
 25 активность эстрогена путем полного ингибирования доменов AF1 и AF2 посредством индукции уникального изменения конформации лиганд-связывающего домена (LBD) при связывании с соединением, которое приводит к полному устранению взаимодействия между спиралью 12 и остальной частью LBD, блокируя задействование кофактора (Wakeling, et al., Cancer Res., 1991, 51:3867-3873; Pike, et al., Structure, 2001, 9:145-153).

30 В присутствии эстрадиола внутриклеточные уровни содержания ER α снижаются посредством убиквитин-протеасомного (Ub/26S) пути. Полиубиквитинирование ER α с присоединенным лигандом катализируется по меньшей мере тремя ферментами; убиквитин, активированный убиквитин-активирующим ферментом E1, конъюгируется посредством конъюгирующего фермента E2 с остатками лизина с помощью изопептидной

связи посредством E3, представляющего собой убиквитинлигазу, и полиубиквитинированный ER α затем направляется в протеасому для расщепления. Хотя регуляция ER-зависимой транскрипции и опосредованное протеасомой расщепление ER связаны (Lonard, et al., Mol. Cell, 2000 5:939-948), сама по себе транскрипция не нужна для расщепления ER α , а сборки комплекса инициации транскрипции достаточно для того, чтобы сделать ER α мишенью для расщепления ядерными протеасомами. Считается, что данный процесс расщепления, индуцируемый эстрадиолом, необходим для обеспечения его способности быстро активировать транскрипцию в ответ на необходимость в клеточной пролиферации, дифференциации и метаболизме (Stenoien, et al., Mol. Cell Biol., 2001, 21:4404-4412). Фульвестрант также относят к селективным разрушителям рецепторов эстрогена (SERD), подклассу антагонистов, которые могут также индуцировать быструю супрессию ER α по пути протеасомы 26S. Напротив, SERM, такой как тамоксифен, может повышать уровни содержания ER α , хотя эффект в отношении транскрипции является подобным тому, который наблюдают в случае SERD.

PROTAC представляют собой гетеробифункциональные молекулы, содержащие два низкомолекулярных связывающих фрагмента, соединенных вместе линкером. Один из низкомолекулярных лигандов предназначен для связывания с высокой аффинностью с целевым белком в клетке, тогда как другой лиганд способен к связыванию с высокой аффинностью с лигазой E3. В клетке PROTAC осуществляет поиск и селективное связывание с представляющим интерес целевым белком. Затем PROTAC рекрутирует специфическую лигазу E3 к целевому белку с образованием трехкомпонентного комплекса как с целевым белком, так и с лигазой E3, удерживаемыми в непосредственной близости. Лигаза E3 затем рекрутирует конъюгирующий фермент E2 в трехкомпонентный комплекс. Затем E2 способна убиквитинировать целевой белок с мечением доступного остатка лизина на белке, и затем она отделяется от трехкомпонентного комплекса. Затем E3 может рекрутировать дополнительные молекулы E2, что приводит к полиубиквитинированию целевого белка с мечением целевого белка для потенциального расщепления с помощью протеасомного аппарата клетки. После этого PROTAC способна отделяться от целевого белка и начать другой каталитический цикл. Затем полиубиквитинированный целевой белок распознается и расщепляется протеасомой. В данном случае указанные PROTAC, нацеливающиеся на ER, для расщепления содержат фрагмент лиганда ER на одном конце линкера и лиганд лигазы E3 (такой как цереблон, CRBN) на другом конце. В клетках ER PROTAC селективно рекрутирует лигазу E3 CRBN к ER и приводит к расщеплению ER с помощью системы Ub/26S.

Примерно 70% видов рака молочной железы характеризуются экспрессией ER и/или рецепторов прогестерона, что косвенно указывает на зависимость роста таких опухолевых клеток от гормонов. Считается, что в случае других видов рака, таких как рак яичника и рак эндометрия, рост также зависит от опосредованной ER α передачи сигнала.

В случае таких пациентов виды терапии могут подавлять опосредованную ER передачу сигнала либо путем антагонизирования связывания лиганда с ER, как например тамоксифен, который применяют для лечения ранней и поздней стадий ER-положительного рака молочной железы, как в пред-, так и в постменопаузной схеме лечения; либо путем антагонизирования и супрессирования ER α , как например фульвестрант, который применяют для лечения у женщин рака молочной железы, который прогрессировал несмотря на терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы; либо путем блокирования синтеза эстрогена, как например ингибиторы ароматазы, которые применяют для лечения ранних и поздних стадий ER-положительного рака молочной железы. Хотя эти препараты оказали чрезвычайно положительное влияние на лечение рака молочной железы, у значительного числа пациентов, у которых опухоли характеризуются экспрессией ER, с самого начала проявляется устойчивость к существующим препаратам для ER, либо устойчивость к этим препаратам вырабатывается со временем. Для объяснения возникновения устойчивости к тамоксифену при первичном лечении описано несколько различных механизмов, которые главным образом предусматривают переключение тамоксифена с действия в качестве антагониста на действие в качестве агониста либо за счет более низкой аффинности некоторых кофакторов, связывающихся с комплексом тамоксифен-ER α , которая смещается вследствие сверхэкспрессии этих кофакторов, либо за счет образования дополнительных сайтов, которые способствуют взаимодействию комплекса тамоксифен-ER α с кофакторами, которые обычно не связываются с комплексом. Следовательно, устойчивость может возникать в результате разрастания клеток, экспрессирующих конкретные кофакторы, которые стимулируют активность комплекса тамоксифен-ER α . Также существует возможность того, что другие пути передачи сигнала, опосредованной фактором роста, непосредственно активируют рецептор или коактиваторы ER со стимуляцией клеточной пролиферации независимо от опосредованной лигандом передачи сигнала.

Совсем недавно мутации в ESR1 были идентифицированы в качестве возможного механизма устойчивости в образцах опухолей, полученных от пациентов с метастатическим ER-положительным раком, и в моделях ксенотрансплантатов,

полученных от пациентов (PDX), со значениями частоты, варьирующими в диапазоне 17-25%. Такие мутации преимущественно, но не исключительно, находятся в лиганд-связывающем домене, приводя к возникновению мутантных функциональных белков; примеры аминокислотных замен включают Ser463Pro, Val543Glu, Leu536Arg, Tyr537Ser, Tyr537Asn и Asp538Gly, при этом замены по аминокислотам 537 и 538 составляют большинство замен, описанных в настоящее время. Такие мутации ранее не обнаруживали в геномах из образцов первичного рака молочной железы, описанных в базе данных Cancer Genome Atlas (Атлас ракового генома). Из 390 образцов первичного рака молочной железы, положительных в отношении экспрессии ER, ни одной мутации не было обнаружено в ESR1 (Cancer Genome Atlas Network, 2012 Nature 490: 61-70). Считается, что мутации лиганд-связывающего домена возникли в качестве ответа, представляющего собой устойчивость в отношении препаратов эндокринной терапии, представляющих собой ингибитор ароматазы, поскольку в отсутствие эстрадиола такие мутантные рецепторы демонстрируют базальную транскрипционную активность. Кристаллическая структура ER с мутацией по аминокислотам 537 и 538 демонстрирует, что обе мутации способствовали конформации ER, соответствующей связыванию с агонистом, путем сдвига положения спирали 12 таким образом, чтобы обеспечить рекрутинг коактиватора и с имитацией, таким образом, дикого типа ER, активированного агонистом. В опубликованных данных продемонстрировано, что препараты эндокринной терапии, такие как тамоксифен и фульвестрант, все же могут связываться с мутантным ER и до некоторой степени ингибировать активацию транскрипции, и что фульвестрант способен обеспечивать расщепление рецептора с Tyr537Ser, однако для полного подавления функции рецептора могут потребоваться более высокие дозы (Toy et al., Nat. Genetics 2013, 45: 1439-1445; Robinson et al., Nat. Genetics 2013, 45: 1446-1451; Li, S. et al. Cell Rep. 2013, 4, 1116–1130). Следовательно, возможно, что определенные соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли (описанные в настоящем документе далее) будут способны к антагонизированию мутантного ER, хотя на этой стадии неизвестно, связаны ли мутации ESR1 с измененным клиническим исходом.

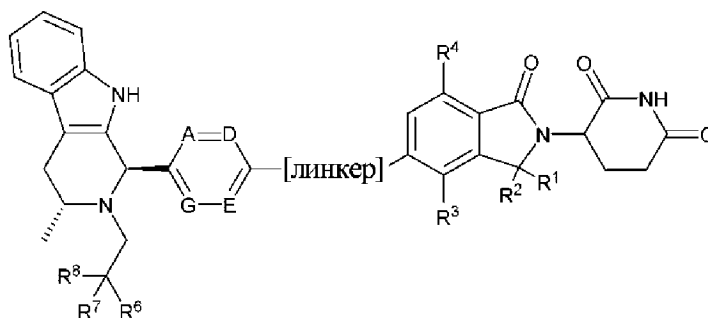
Независимо от того, какой механизм устойчивости или комбинация механизмов имеет место, многие из них все же характеризуются зависимостью от активности, обусловленной ER, и антагонизм или расщепление рецептора предоставляет способ ингибирования ER α . Таким образом, существует постоянная потребность в видах терапии, которые обеспечивают селективное расщепление рецептора эстрогена альфа.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим описанием обеспечивают противоопухолевый эффект путем индуцирования расщепления ER или, как минимум, действуя в качестве антагонистов ER. Соединения, описанные в данном документе, могут обеспечить более полное расщепление ER по сравнению с фульвестрантом, и также могут обеспечить более полное расщепление ER по сравнению с SERD для перорального приема. Можно ожидать, что соединения в соответствии с настоящим описанием являются подходящими в качестве терапевтических средств, в частности для лечения рака.

Данное описание относится к определенным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые избирательным образом осуществляют расщепление рецептора эстрогена и обладают противораковой активностью. Данное описание также относится к применению указанных соединений и их фармацевтически приемлемых солей в способах лечения организма человека или животного, например в предупреждении или лечении рака. Данное описание также относится к способам и промежуточным соединениям, вовлеченным в получение указанных соединений, и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

В соответствии с одним аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A и G независимо представляют собой CR⁵ или N;

D и E независимо представляют собой CH или N;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H;

или R¹ и R² вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбонил;

R³ представляет собой H или OMe;

R⁴ представляет собой H или OMe;

R⁵ независимо выбран из H, F, Cl, CN, Me или OMe;

R⁶ представляет собой H, Me или F;

R⁷ представляет собой H, Me или F;

5 или R⁶ и R⁷, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или оксетанильное кольцо;

R⁸ представляет собой H, Me, F, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, C(O)OH, C(O)OMe или SO₂Me;

линкер представляет собой необязательно замещенный связывающий фрагмент,

10 содержащий разветвленную или неразветвленную, циклизованную или нециклизованную, насыщенную или ненасыщенную цепь длиной от 6 до 15 атомов углерода, где от 1 до 6 атомов углерода необязательно замещены гетероатомом, независимо выбранным из O, N и S.

В настоящем описании, помимо прочего, также описана фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем описании, помимо прочего, также описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

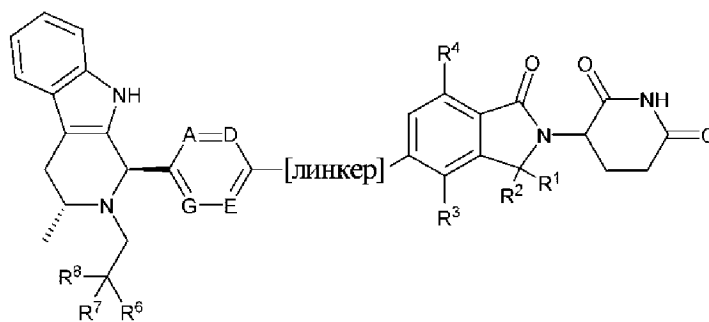
20 В настоящем описании, помимо прочего, также описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

В настоящем описании, помимо прочего, также описан способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Многие варианты осуществления настоящего изобретения подробно представлены на протяжении всего настоящего описания и будут понятны читателю, который является специалистом в данной области техники. Настоящее изобретение не следует интерпретировать как ограниченное любым(-и) конкретным(-и) вариантом(-ами) его осуществления.

В первом аспекте предусмотрено соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A и G независимо представляют собой CR⁵ или N;

5 D и E независимо представляют собой CH или N;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H;

или R¹ и R² вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбонил;

R³ представляет собой H или OMe;

10 R⁴ представляет собой H или OMe;

R⁵ независимо выбран из H, F, Cl, CN, Me или OMe;

R⁶ представляет собой H, Me или F;

R⁷ представляет собой H, Me или F;

или R⁶ и R⁷, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

15 циклопропильное кольцо или оксетанильное кольцо;

R⁸ представляет собой H, Me, F, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, C(O)OH, C(O)OMe или SO₂Me;

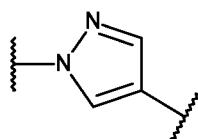
линкер представляет собой необязательно замещенный связывающий фрагмент,

содержащий разветвленную или неразветвленную, циклизированную или нециклизованную,

20 насыщенную или ненасыщенную цепь длиной от 6 до 15 атомов углерода, где от 1 до

6 атомов углерода необязательно замещены гетероатомом, независимо выбранным из O, N и S.

Когда линкер содержит циклизированную цепь, т. е. линкер содержит кольцо, длину цепи линкера рассчитывают на основе кратчайшего пути по кольцу. Например, если



25 линкер содержит группу , то данная группа вносит 3 атома в длину цепи, так как это является кратчайшим путем по кольцу.

Используемый в данном документе термин "алкил" относится к насыщенным углеводородным радикалам как с прямой, так и с разветвленной цепью, имеющим указанное количество атомов углерода.

Используемый в данном документе термин "алкилен" относится к насыщенным двухвалентным углеводородным радикалам как с прямой, так и с разветвленной цепью, имеющим указанное количество атомов углерода. Примеры алкилена включают метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен и гексилен.

В определенных вариантах осуществления от одного до четырех звеньев $\text{-CH}_2\text{-}$ в алкиленовой цепи могут необязательно быть независимо заменены -O- , -NH- , -NMe- , циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом. В таких вариантах осуществления следует принимать во внимание, что алкиленовая цепь не включает ацеталь, пероксид, аминоацеталь или азогруппу, например, между каждым атомом кислорода и/или азота присутствуют по меньшей мере две метиленовые группы.

Применяемый в данном документе термин "разветвленный" означает, что общее число атомов углерода в ответвлении составляет не более 4. Примеры разветвленного алкилена включают $\text{-C}_2\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_2\text{-}$, который имеет два атома углерода в ответвлении, и $\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$, который имеет один атом углерода в ответвлении.

В данном описании префикс C_{x-y} , используемый в терминах, таких как " C_{x-y} алкилен" и т. п., где x и y представляют собой целые числа, указывает на числовой диапазон атомов углерода, которые присутствуют в группе. Примеры подходящих C_{1-3} алкиленовых групп, например, включают метилен, этилен и пропилен.

Применяемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к неароматическому, моноциклическому или бициклическому карбоциклическому кольцу. Термин " C_{4-10} циклоалкил" относится к любой такой циклоалкильной группе, содержащей 4-10 атомов углерода. В одном варианте осуществления циклоалкил представляет собой бициклическое карбоциклическое кольцо. Термин " C_{3-6} циклоалкил" относится к любой такой циклоалкильной группе, содержащей 3-6 атомов углерода. В одном варианте осуществления циклоалкил представляет собой моноциклическое карбоциклическое кольцо. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают циклобутил.

Если не указано иное, применяемый в данном документе термин "гетероциклоалкил" относится к неароматическому моноциклическому или бициклическому кольцу, содержащему один, два или три гетероатома, например один или два гетероатома, выбранные из N, O или S; или его N-оксиду, или его S-оксиду или S-диоксиду. Термин "моноциклический гетероциклоалкил" относится к моноциклической

гетероциклоалкильной группе, содержащей 3-5 атомов углерода и один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O или S; или ее N-оксиду, или ее S-оксиду или S-диоксиду. Примеры подходящих моноциклических гетероциклоалкильных групп

включают азетидинил, пиперидинил и пиперазинил. Термин "бициклический гетероциклоалкил", применяемый в данном документе, относится к бициклической гетероциклоалкильной группе, содержащей 5-9 атомов углерода и один, два или три гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, например, один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O или S; или ее N-оксиду, или ее S-оксиду или S-диоксиду.

Бициклический гетероциклоалкил может быть спироциклическим, конденсированным или мостиковым. В одном варианте осуществления бициклический гетероциклоалкил является спироциклическим. Во избежание неоднозначности толкования, заместители при гетероциклоалкильной группе могут быть связаны либо посредством атома углерода, либо гетероатома. Примеры подходящих бициклических гетероциклоалкильных групп включают 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил, 7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-3-ил, 3-оксопиперазин-1-ил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, 7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-10-ил, 7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил, 2-оксо-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил, 6-азаспиро[2.5]октан-1-ил и 3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил. Любой гетероциклоалкил необязательно несет 1 или 2 оксогруппы в качестве заместителей. Примеры таких гетероциклоалкилов включают 2-оксо-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил и 3-оксопиперазин-1-ил.

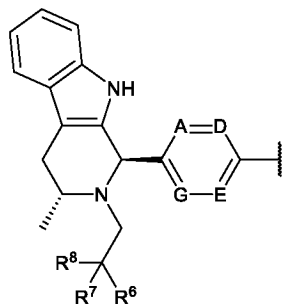
Применяемый в данном документе термин "арил" относится к 6-членному моноциклическому ароматическому кольцу, не содержащему гетероатомов. Арил включает фенил.

Применяемый в данном документе термин "гетероарил" относится к моноциклическому или бициклическому гетероарилу. Термин "моноциклический гетероарил", применяемый в данном документе, относится к 5- или 6-членной ароматической моноциклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S или N, и включает 6-членные кольца, в которых присутствует ароматический таутомер. Термин "бициклический гетероарил", применяемый в данном документе, относится к бициклической группе, содержащей первое ароматическое кольцо, конденсированное со вторым ароматическим кольцом, с образованием 6,5- или 6,6-кольцевой системы, где по меньшей мере одно из колец в

бициклической группе содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S или N.

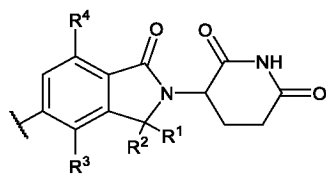
Дополнительно во избежание неоднозначности толкования применение "  " или "  " в формулах в настоящем описании обозначает точку присоединения между различными группами.

Часть формулы (I), представленная как



, т. е. с левой стороны от линкера, в данном документе также может упоминаться как "связывающаяся с ER часть".

Часть формулы (I), представленная как



, т. е. с правой стороны от линкера, в данном документе может также упоминаться как "нацеленная на лигазу E3 головная часть".

При применении термина "необязательно" подразумевается, что последующий признак может существовать или может не существовать. Соответственно, применение термина "необязательно" включает случаи, когда признак присутствует, а также случаи, когда признак не присутствует. Например, группа, "необязательно замещенная F", включает группы с заместителем F и без него.

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода (например, один или два атома водорода или в качестве альтернативы один атом водорода) в обозначенной группе замещен указанным заместителем(-ями) (например, одним или двумя заместителями или в качестве альтернативы одним заместителем) при условии, что любой атом(-ы), несущий(-ие) заместитель, сохраняет(-ют) допустимую валентность. Комбинации заместителей охватывают только стабильные соединения и стабильные промежуточные соединения в ходе синтеза. "Стабильный" означает, что соответствующее соединение или промежуточное соединение является достаточно устойчивым для выделения и применимо либо в качестве промежуточного соединения в ходе синтеза, либо в качестве средства, характеризующегося потенциальной

терапевтической применимостью. Если группа не описана как "замещенная" или "необязательно замещенная", ее следует рассматривать как незамещенную (т. е. ни один из атомов водорода в обозначенной группе не был заменен).

Термин "фармацевтически приемлемый" применяется для указания того, что объект (например, соль, лекарственная форма или вспомогательное вещество) подходит для применения в отношении пациентов. Иллюстративный перечень фармацевтически приемлемых солей можно найти в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002.

Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) является, например, соль, образуемая в организме человека или животного после введения соединения формулы (I) в вышеупомянутый организм человека или животного.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрен любой из вариантов осуществления, определенных в данном документе (например, вариант осуществления по пункту 1 формулы изобретения), при условии, что один или несколько конкретных примеров (например, один, два или три конкретных примера), выбранных из группы, состоящей из примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 и 41, по отдельности исключены.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрен любой из вариантов осуществления, определенных в данном документе (например, вариант осуществления по пункту 1 формулы изобретения), при условии, что один или несколько конкретных примеров (например, один, два или три конкретных примера), выбранных из группы, состоящей из примеров 1, 2, 3, 4 и 5, по отдельности исключены.

Далее приведены некоторые значения изменяемых групп в формуле (I).

В одном варианте осуществления А представляет собой CR^5 .

В одном варианте осуществления G представляет собой CR^5 .

В одном варианте осуществления А представляет собой CR^5 , и G представляет собой CR^5 .

В одном варианте осуществления А представляет собой CR^5 , и G представляет собой N.

В одном варианте осуществления А представляет собой N, и G представляет собой CR^5 .

В одном варианте осуществления R^5 независимо выбран из H, F, Cl, CN, Me или OMe.

В одном варианте осуществления R^5 независимо представляет собой Н или F.

В одном варианте осуществления R^5 представляет собой Н.

В одном варианте осуществления R^5 представляет собой F.

В одном варианте осуществления А представляет собой CR^5 , и R^5 представляет собой Н, F, Cl, CN, Me или OMe.

В одном варианте осуществления А представляет собой CR^5 , и R^5 представляет собой Н или F.

В одном варианте осуществления G представляет собой CR^5 , и R^5 представляет собой Н, F, Cl, CN, Me или OMe.

В одном варианте осуществления G представляет собой CR^5 , и R^5 представляет собой Н или F.

В одном варианте осуществления G представляет собой N.

В одном варианте осуществления А представляет собой CH, и G представляет собой CH.

В одном варианте осуществления А представляет собой CF, и G представляет собой CF.

В одном варианте осуществления А представляет собой N, и G представляет собой CF.

В одном варианте осуществления А представляет собой N, и G представляет собой CH.

В одном варианте осуществления А представляет собой CF, и G представляет собой N.

В одном варианте осуществления А представляет собой CH, и G представляет собой N.

В одном варианте осуществления D представляет собой CH.

В одном варианте осуществления E представляет собой CH.

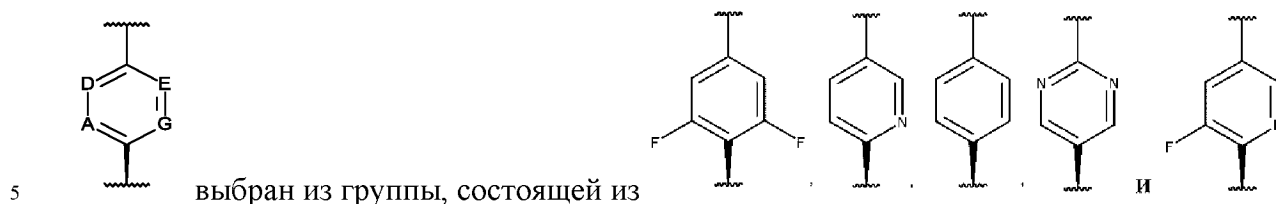
В одном варианте осуществления D и E одновременно представляют собой CH.

В одном варианте осуществления D и E одновременно представляют собой N.

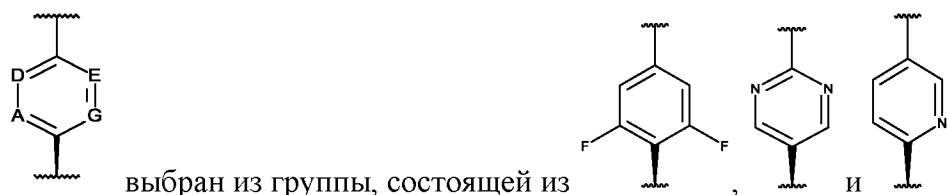
В одном варианте осуществления А и G одновременно представляют собой CF, и D и E одновременно представляют собой CH, или А и G одновременно представляют собой CH, и D и E одновременно представляют собой N, или А представляет собой CH, и G представляет собой N, и D и E одновременно представляют собой CH.

В одном варианте осуществления А и G одновременно представляют собой CF, и D и E одновременно представляют собой CH, или А и G одновременно представляют собой CH, и D и E одновременно представляют собой N.

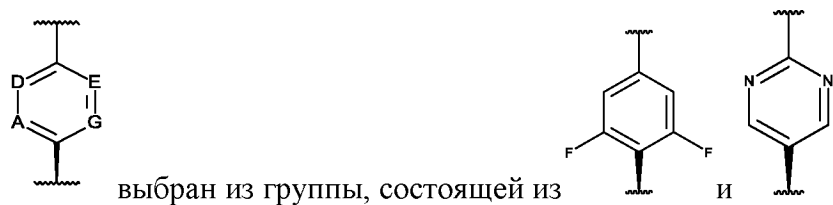
В одном варианте осуществления фрагмент



В одном варианте осуществления фрагмент



В одном варианте осуществления фрагмент



10 В одном варианте осуществления R^1 представляет собой H.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой H.

В другом варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбонил.

В одном варианте осуществления R^3 представляет собой H.

15 В другом варианте осуществления R^3 представляет собой OMe.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой H.

В другом варианте осуществления R^4 представляет собой OMe.

В одном варианте осуществления один из R^3 или R^4 представляет собой OMe, и другой представляет собой H.

20 В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OMe, и R^3 представляет собой H.

В одном варианте осуществления R^6 представляет собой H. В одном варианте осуществления R^6 представляет собой Me. В другом варианте осуществления R^6 представляет собой F.

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой H. В одном варианте осуществления R^7 представляет собой Me. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой F.

В одном варианте осуществления R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или оксетановое кольцо.

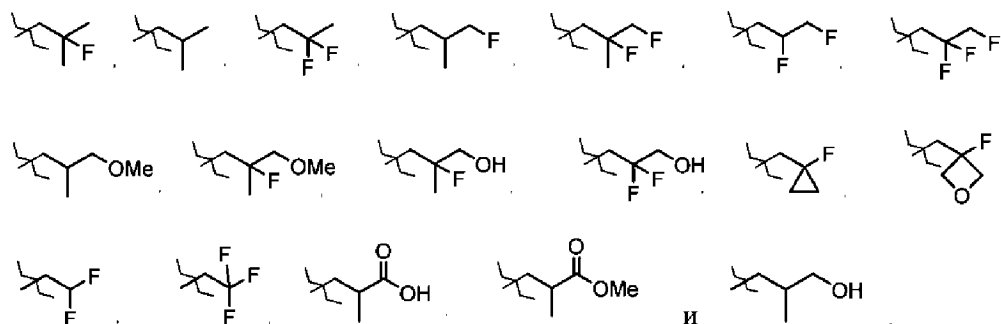
В одном варианте осуществления R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В одном варианте осуществления R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксетановое кольцо.

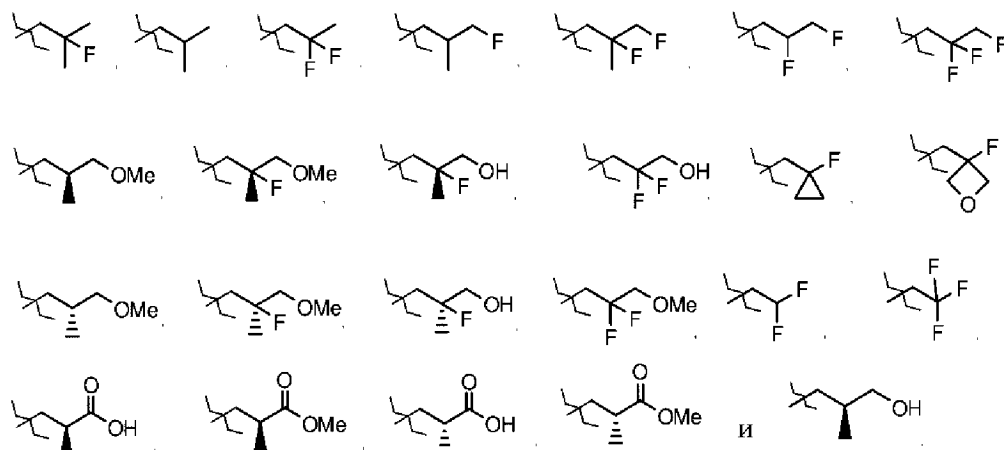
В одном варианте осуществления R^8 представляет собой H, Me, F, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, CH_2CN , CH_2OMe , CH_2OH , $C(O)OH$, $C(O)OMe$ или SO_2Me . В одном варианте осуществления R^8 выбран из H, Me, F, $C(O)OH$ и $C(O)OMe$. В одном варианте осуществления R^8 представляет собой H. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой Me. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой F. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой CH_2F . В другом варианте осуществления R^8 представляет собой CHF_2 . В другом варианте осуществления R^8 представляет собой CF_3 . В другом варианте осуществления R^8 представляет собой CN. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой CH_2CN . В другом варианте осуществления R^8 представляет собой CH_2OMe . В другом варианте осуществления R^8 представляет собой CH_2OH . В другом варианте осуществления R^8 представляет собой $C(O)OH$. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой $C(O)OMe$. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой SO_2Me .

В одном варианте осуществления каждый R^6 , R^7 и R^8 представляет собой F. В другом варианте осуществления каждый R^6 и R^7 представляет собой H, и R^8 представляет собой F.

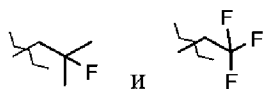
В одном варианте осуществления группа $-CH_2-C(R^6)(R^7)(R^8)$ выбрана из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления группа $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ выбрана из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления группа $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ выбрана из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления линкер представляет собой необязательно замещенный связывающий фрагмент, содержащий разветвленную или неразветвленную, циклизованную или нециклизованную, насыщенную или ненасыщенную цепь длиной от 6 до 15 атомов углерода, где от 1 до 4 атомов углерода необязательно замещены гетероатомом, независимо выбранным из O и N.

В одном варианте осуществления линкер представляет собой необязательно замещенный связывающий фрагмент, содержащий разветвленную или неразветвленную, циклизованную или нециклизованную, насыщенную или ненасыщенную цепь длиной от 6 до 12 атомов углерода, где от 1 до 4 атомов углерода необязательно замещены гетероатомом, независимо выбранным из O, N и S.

В одном варианте осуществления линкер представляет собой необязательно замещенный связывающий фрагмент, содержащий разветвленную или неразветвленную, циклизованную или нециклизованную, насыщенную или ненасыщенную цепь длиной от 6 до 12 атомов углерода, где от 1 до 4 атомов углерода необязательно замещены гетероатомом, независимо выбранным из O и N.

В одном варианте осуществления линкер необязательно замещен оксогруппой с образованием карбонильной группы в линкере, т. е. два атома водорода при атоме углерода в линкере заменены одной оксогруппой ($=\text{O}$).

В одном варианте осуществления цепь линкера представляет собой неразветвленную циклизованную насыщенную цепь.

В одном варианте осуществления линкер представляет собой C_{3-14} алкиленовую цепь, где от одного до четырех звеньев $-CH_2-$ в алкиленовой цепи необязательно независимо
5 заменены группой, независимо выбранной из $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-NMe-$, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

В одном варианте осуществления линкер представляет собой C_{3-14} алкиленовую цепь, где от одного до четырех звеньев $-CH_2-$ в алкиленовой цепи необязательно независимо
10 заменены группой, независимо выбранной из $-O-$, $-NH-$, $-NMe-$, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

В одном варианте осуществления от одного до четырех звеньев $-CH_2-$ в алкиленовой цепи необязательно независимо заменены группой, независимо выбранной из $-O-$, $-NMe-$, циклоалкила и гетероциклоалкила.

В одном варианте осуществления от одного до четырех звеньев $-CH_2-$ в C_{3-}
15 $_{14}$ алкиленовой цепи необязательно независимо заменены группой, выбранной из $-O-$, циклоалкила и гетероциклоалкила.

В одном варианте осуществления от одного до четырех звеньев $-CH_2-$ в C_{3-}
 $_{14}$ алкиленовой цепи необязательно независимо заменены группой, выбранной из $-O-$ и гетероциклоалкила.

В одном варианте осуществления от одного до четырех звеньев $-CH_2-$ в C_{3-}
20 $_{14}$ алкиленовой цепи необязательно независимо заменены группой, выбранной из $-O-$, $-NMe-$, циклоалкила и азотсодержащей гетероциклоалкильной группы.

Любой гетероциклоалкил необязательно несет 1 или 2, например 1, оксогруппы в качестве заместителей.

25 В одном варианте осуществления линкер представляет собой C_{3-7} алкиленовую цепь.

В одном варианте осуществления линкер представляет собой неразветвленную алкиленовую цепь.

В одном варианте осуществления линкер представляет собой разветвленную алкиленовую цепь.

30 В другом варианте осуществления линкер представляет собой неразветвленную C_{3-7} алкиленовую цепь.

В другом варианте осуществления линкер представляет собой разветвленную C_{3-7} алкиленовую цепь.

В одном варианте осуществления от одного до четырех звеньев $-\text{CH}_2-$ в C_{3-14} алкиленовой цепи необязательно независимо заменены группой, выбранной из $-\text{O}-$ и азотсодержащей гетероциклоалкильной группы.

В одном варианте осуществления не более трех звеньев $-\text{CH}_2-$ заменены азотсодержащей гетероциклоалкильной группой.

В одном варианте осуществления линкер представлен фрагментом $-\text{X}[\text{W}]_p\text{-Het}^1$, где:

X выбран из группы, состоящей из $-\text{Het}^2\text{-C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{C}(\text{O})\text{-Het}^2\text{-C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{Het}^2\text{-C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{C}_{1-6}$ алкенилена, $-\text{O-Het}^2\text{-C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- и $-\text{O-Cyc-C}_{1-6}$ алкилена, где одно или два звена $-\text{CH}_2-$ в алкиленовой цепи независимо заменены $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ или $-\text{NMe}-$;

W выбран из $-\text{Het}^3\text{-C}_{1-6}$ алкилена;

Het^1 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Het^2 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Het^3 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Cyc представляет собой C_{3-6} циклоалкил;

p равняется 0 или 1;

где гетероциклоалкил является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой оксо.

Часть Het^1 линкера непосредственно присоединена к нацеленной на лигазу E3 головной части, а часть X линкера непосредственно присоединена к связывающейся с ER части. Когда p равняется 0, алкиленовая группа из части X линкера непосредственно присоединена к Het^1 , а когда p равняется 1, алкиленовая группа из части X линкера непосредственно присоединена к W.

В одном варианте осуществления нацеленная на лигазу E3 головная часть присоединена через атом азота в Het^1 .

В одном варианте осуществления X выбран из $-\text{Het}^2\text{-C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{C}(\text{O})\text{-Het}^2\text{-C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{O-Het}^2\text{-C}_{1-6}$ алкилена и $-\text{O-Cyc-C}_{1-6}$ алкилена.

В одном варианте осуществления X выбран из $-\text{Het}^2\text{-C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{O-Het}^2\text{-C}_{1-6}$ алкилена и $-\text{O-Cyc-C}_{1-6}$ алкилена.

В одном варианте осуществления X выбран из -Het²-C₁₋₆алкилена, -C₁₋₆алкилена, -O-Het²-C₁₋₃алкилена и -O-Сус-C₁₋₃алкилена.

В одном варианте осуществления X выбран из -Het²-метилена, X представляет собой -Het²-этилен, -Het²-пропилен, гексилена, -O-пентилена, -C(O)-Het²-метилена, -Het²-O-этилен, -Het²-O-этилен, -Het²-CH₂N(Me)-, -Het²-(CH₂)₂N(Me)-, -Het²-CH(Me)-, -O-Сус-этилен, -O-Сус-этилен и -O-Het²-метилена.

В одном варианте осуществления X выбран из -Het²-метилена, -Het²-этилена, -Het²-пропилен, -Het²-O-этилена, -Het²-O-пропилен, -O-пентилена, -Het²-CH₂N(Me)-, -O-Сус-этилена, -Het²-(CH₂)₂N(Me)-, -Het²-CH(Me)- и -O-Het²-метилена.

В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-метилена.

В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-этилен.

В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-пропилен.

В одном варианте осуществления X представляет собой гексилена.

В одном варианте осуществления X представляет собой -O-пентилена.

В одном варианте осуществления X представляет собой -C(O)-Het²-метилена.

В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-O-этилен.

В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-O-пропилен.

В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-CH₂N(Me)-.

В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-(CH₂)₂N(Me)-.

В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-CH(Me)-.

В одном варианте осуществления X представляет собой -O-Сус-этилен.

В одном варианте осуществления X представляет собой -O-Het²-метилена.

В одном варианте осуществления r равняется 0.

В одном варианте осуществления r равняется 1.

Если r равняется 1, то W присутствует, и если r равняется 0, то W отсутствует.

В одном варианте осуществления W выбран из -Het³-C₁₋₃алкилена.

В одном варианте осуществления — -Het³-метилена.

В одном варианте осуществления Het¹ выбран из группы, состоящей из пиперазинила, пиперидинила, азетидинила, азотсодержащего спиробициклического гетероциклоалкила и азотсодержащего мостикового бициклического гетероциклоалкила.

В одном варианте осуществления Het¹ выбран из группы, состоящей из пиперидин-1-ила, пиперазин-1-ила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ила, 7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-3-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ила, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, азетидин-1-ила и 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ила.

В одном варианте осуществления Het^1 представляет собой пиперидин-1-ил.

В одном варианте осуществления Het^1 представляет собой пиперазин-1-ил.

В одном варианте осуществления Het^1 представляет собой 3,9-
диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил.

5 В одном варианте осуществления Het^1 представляет собой 7-окса-3,10-
диазаспиро[5.6]додекан-3-ил.

В одном варианте осуществления Het^1 представляет собой 3-оксопиперазин-1-ил.

В одном варианте осуществления Het^1 представляет собой 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-
7-ил.

10 В одном варианте осуществления Het^1 представляет собой 2,6-
диазаспиро[3.3]гептан-2-ил.

В одном варианте осуществления Het^1 представляет собой азетидин-1-ил.

В одном варианте осуществления Het^1 представляет собой 2,5-
диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил.

15 В одном варианте осуществления Het^2 выбран из группы, состоящей из
пиперидинила, азетидинила и азотсодержащего спиробициклического гетероциклоалкила.

В одном варианте осуществления Het^2 выбран из группы, состоящей из пиперидин-
4-ила, 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ила, 7-окса-3,10-диазаспиро[5.6]додекан-10-ила, 7-
азаспиро[3.5]нонан-2-ила, 2-оксо-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ила, 2,7-
20 диазаспиро[3.5]нонан-2-ила, 6-азаспиро[2.5]октан-1-ила, азетидин-3-ила и 3-
азаспиро[5.5]ундекан-3-ила.

В одном варианте осуществления Het^2 представляет собой пиперидин-4-ил.

В одном варианте осуществления Het^2 представляет собой 3,9-
диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил.

25 В одном варианте осуществления Het^2 представляет собой 7-окса-3,10-
диазаспиро[5.6]додекан-10-ил.

В одном варианте осуществления Het^2 представляет собой 7-азаспиро[3.5]нонан-2-
ил.

В одном варианте осуществления Het^2 представляет собой 2-оксо-3,9-
30 диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил.

В одном варианте осуществления Het^2 представляет собой 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-
2-ил.

В одном варианте осуществления Het^2 представляет собой 6-азаспиро[2.5]октан-1-
ил.

В одном варианте осуществления Het^2 представляет собой азетидин-3-ил.

В одном варианте осуществления Het^2 представляет собой 3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил.

В одном варианте осуществления Het^3 представляет собой азотсодержащий моноциклический гетероциклоалкил.

В одном варианте осуществления Het^3 выбран из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и азетидинила.

В одном варианте осуществления Het^3 выбран из группы, состоящей из пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила и азетидин-1-ила.

В одном варианте осуществления Het^3 представляет собой пиперидинил.

В одном варианте осуществления Het^3 представляет собой пиперидин-4-ил.

В одном варианте осуществления Het^3 представляет собой пиперазинил.

В одном варианте осуществления Het^3 представляет собой пиперазин-1-ил.

В одном варианте осуществления Het^3 представляет собой азетидинил.

В одном варианте осуществления Het^3 представляет собой азетидин-1-ил.

В одном варианте осуществления $\text{C}_{\text{ус}}$ представляет собой циклобутил.

В одном варианте осуществления X выбран из $-\text{Het}^2-\text{C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{O}-\text{Het}^2-\text{C}_{1-6}$ алкилена и $-\text{O}-\text{C}_{\text{ус}}-\text{C}_{1-6}$ алкилена, и Het^2 выбран из группы, состоящей из пиперидинила, азетидинила и азотсодержащего спиробициклического гетероциклоалкила, и $\text{C}_{\text{ус}}$ представляет собой C_{4-6} циклоалкил. В одном варианте осуществления X выбран из $\text{Het}^2-\text{C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{O}-\text{Het}^2-\text{C}_{1-3}$ алкилена и $-\text{O}-\text{C}_{\text{ус}}-\text{C}_{1-3}$ алкилена, и Het^2 выбран из группы, состоящей из пиперидин-1-ила, пиперазин-1-ила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ила, 7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-3-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ила, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, азетидин-1-ила и 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, и $\text{C}_{\text{ус}}$ представляет собой циклобутил.

В одном варианте осуществления W представляет собой $-\text{Het}^3$ -метилен, и Het^3 представляет собой азотсодержащий моноциклический гетероциклоалкил. В одном варианте осуществления W представляет собой $-\text{Het}^3$ -метилен, и Het^3 выбран из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и азетидинила.

В одном варианте осуществления линкер представлен фрагментом $-X-\text{Het}^1-$, где:

X выбран из $-\text{Het}^2-\text{C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{C}(\text{O})-\text{Het}^2-\text{C}_{1-6}$ алкилена, $-\text{Het}^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкилена или $-\text{C}_{1-6}$ алкенилена, где одно или два звена $-\text{CH}_2-$ в алкиленовой цепи независимо заменены $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ или $-\text{NMe}-$;

Het¹ представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу; и

Het² представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

5 Часть Het¹ линкера непосредственно присоединена к нацеленной на лигазу E3 головной части, а часть X линкера непосредственно присоединена к связывающейся с ER части. Алкиленовая группа из части X линкера непосредственно присоединена к Het¹.

В одном варианте осуществления нацеленная на лигазу E3 головная часть присоединена через атом азота в Het¹.

10 В одном варианте осуществления X выбран из -Het²-C₁₋₆алкилен-, -C(O)-Het²-C₁₋₆алкилен- и -C₁₋₆алкилен-.

В одном варианте осуществления X выбран из -Het²-C₁₋₆алкилен- и -C₁₋₆алкилен-.

В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-метилен-.

В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-этилен-.

15 В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-пропилен-.

В одном варианте осуществления X представляет собой -гексилен-.

В одном варианте осуществления X представляет собой -О-пентилен-.

В одном варианте осуществления X представляет собой -C(O)-Het²-метилен-.

В одном варианте осуществления X представляет собой -Het²-О-этилен-.

20 В одном варианте осуществления Het¹ выбран из группы, состоящей из пиперазинила, азотсодержащего спиробициклического гетероциклоалкила и азотсодержащего мостикового бициклического гетероциклоалкила.

В одном варианте осуществления Het¹ выбран из группы, состоящей из пиперазин-1-ила, 2,6-дiazаспиро[3,3]гептанила, 1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидропирроло[3,4-с]пиррола, 2,6-
25 diaзаспиро[3.3]гептана и 2,5-дизабицикло[2.2.1]гептана.

В одном варианте осуществления Het¹ представляет собой моноциклическую гетероциклоалкильную группу.

В одном варианте осуществления Het¹ представляет собой пиперазинил.

В одном варианте осуществления Het¹ представляет собой пиперазин-1-ил.

30 В одном варианте осуществления Het² представляет собой моноциклическую гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота кольца.

В одном варианте осуществления Het² выбран из группы, состоящей из азетидинила и пиперидинила.

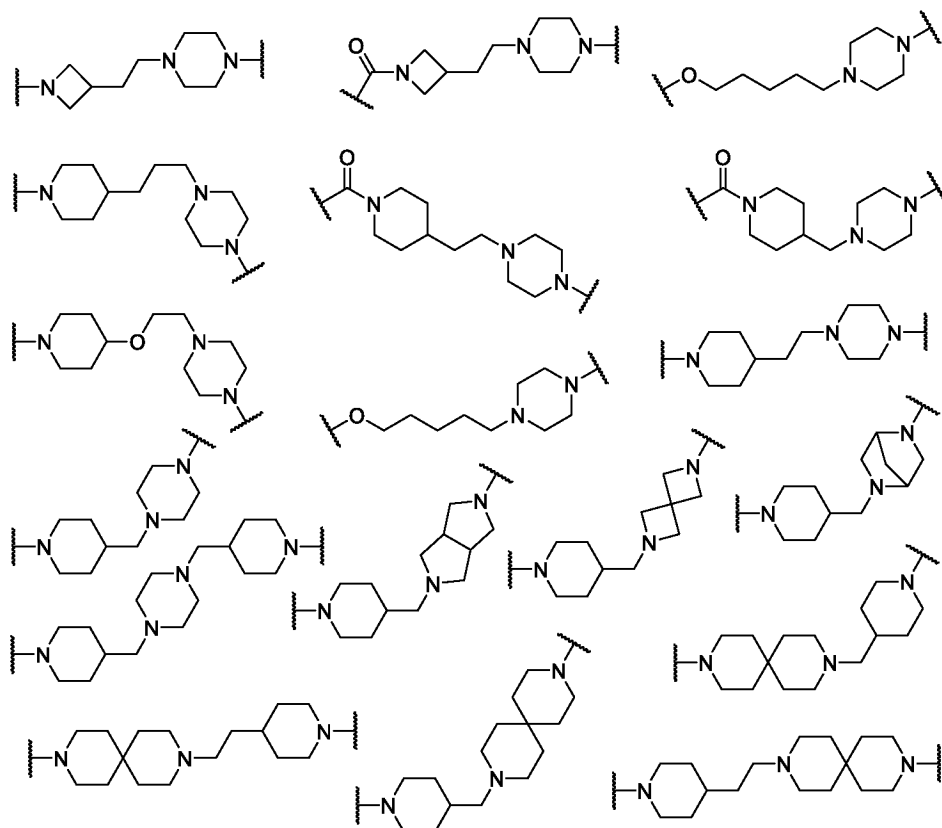
В одном варианте осуществления Het^2 выбран из группы, состоящей из азетидин-1-ила и пиперидин-1-ила.

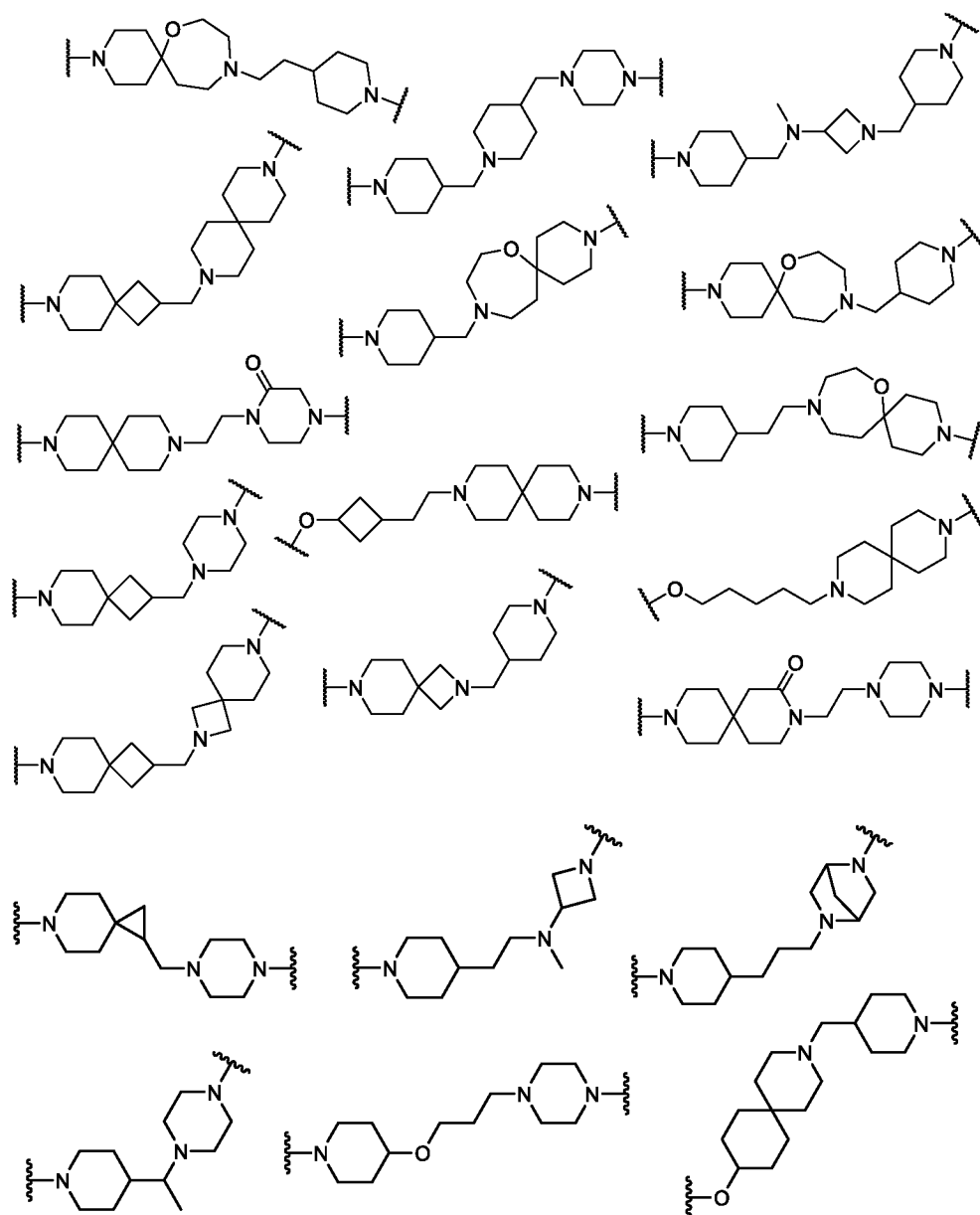
В одном варианте осуществления Het^2 представляет собой пиперидинил.

В одном варианте осуществления Het^2 представляет собой пиперидин-1-ил.

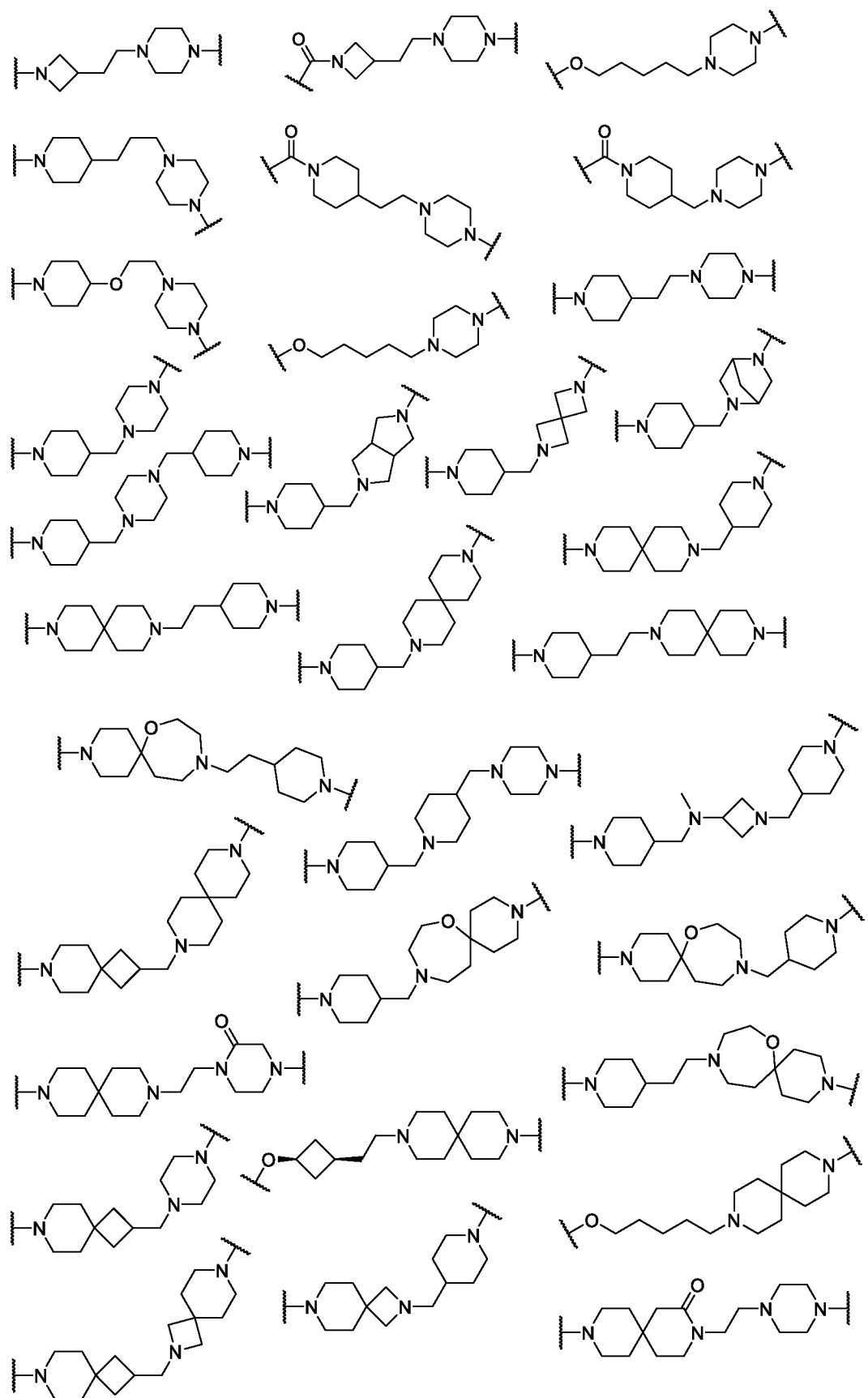
5 В одном варианте осуществления X выбран из - Het^2 - C_{1-6} алкилен- и - C_{1-6} алкилен-; Het^1 представляет собой пиперазинил; и Het^2 представляет собой пиперидинил.

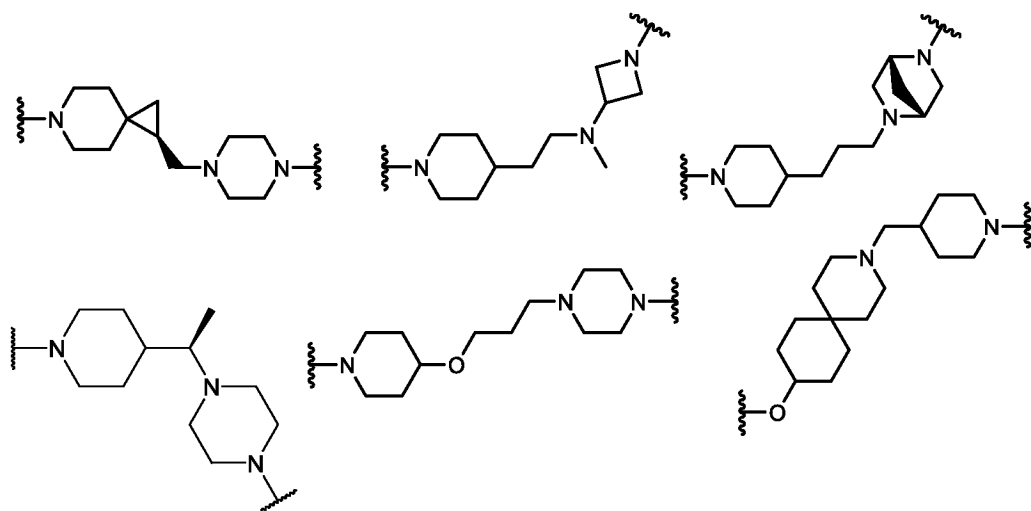
В одном варианте осуществления линкер выбран из группы, состоящей из:



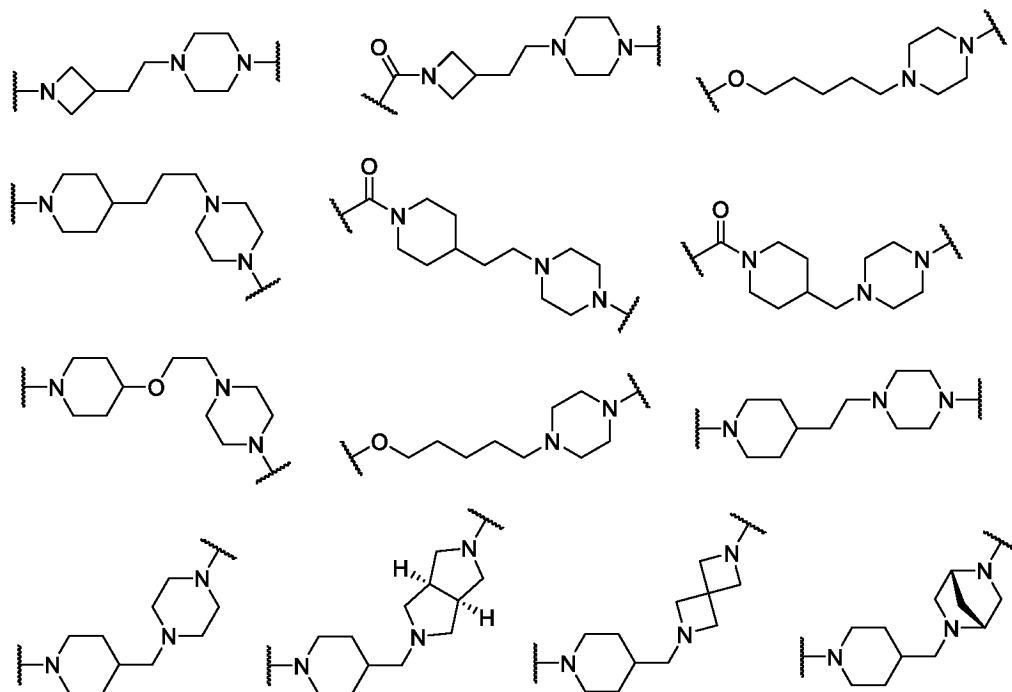


В одном варианте осуществления линкер выбран из группы, состоящей из:

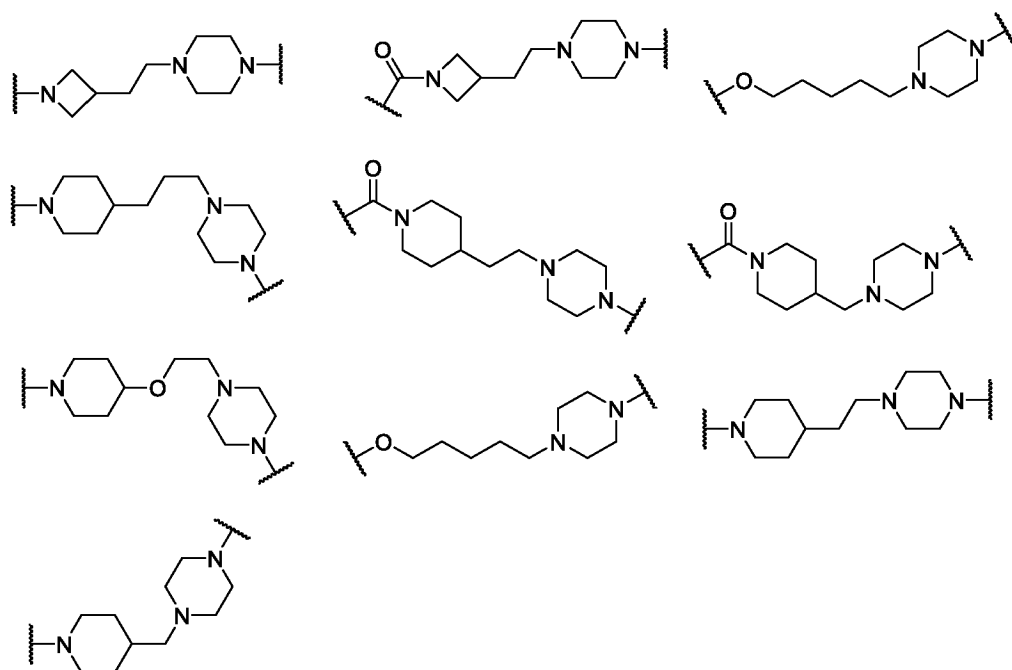




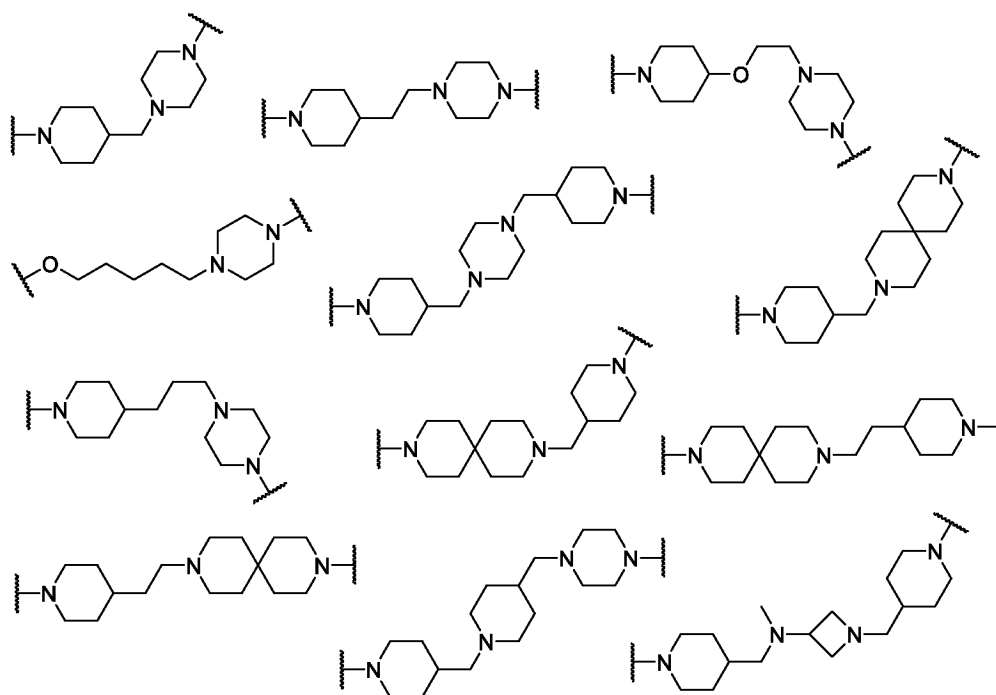
В одном варианте осуществления линкер или фрагмент -X-Het¹- выбран из группы, состоящей из:

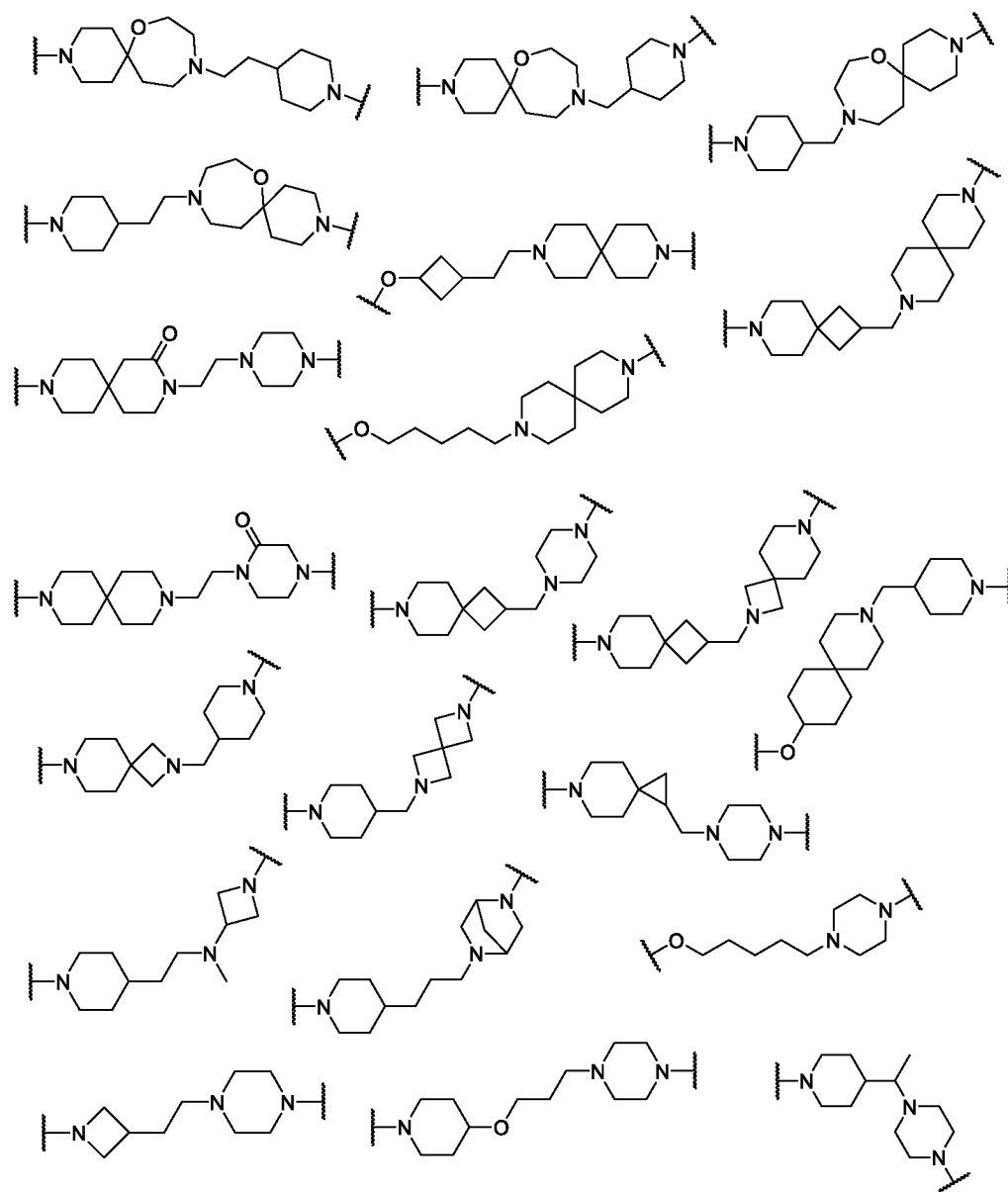


5 В одном варианте осуществления линкер или фрагмент -X-Het¹- выбран из группы, состоящей из:

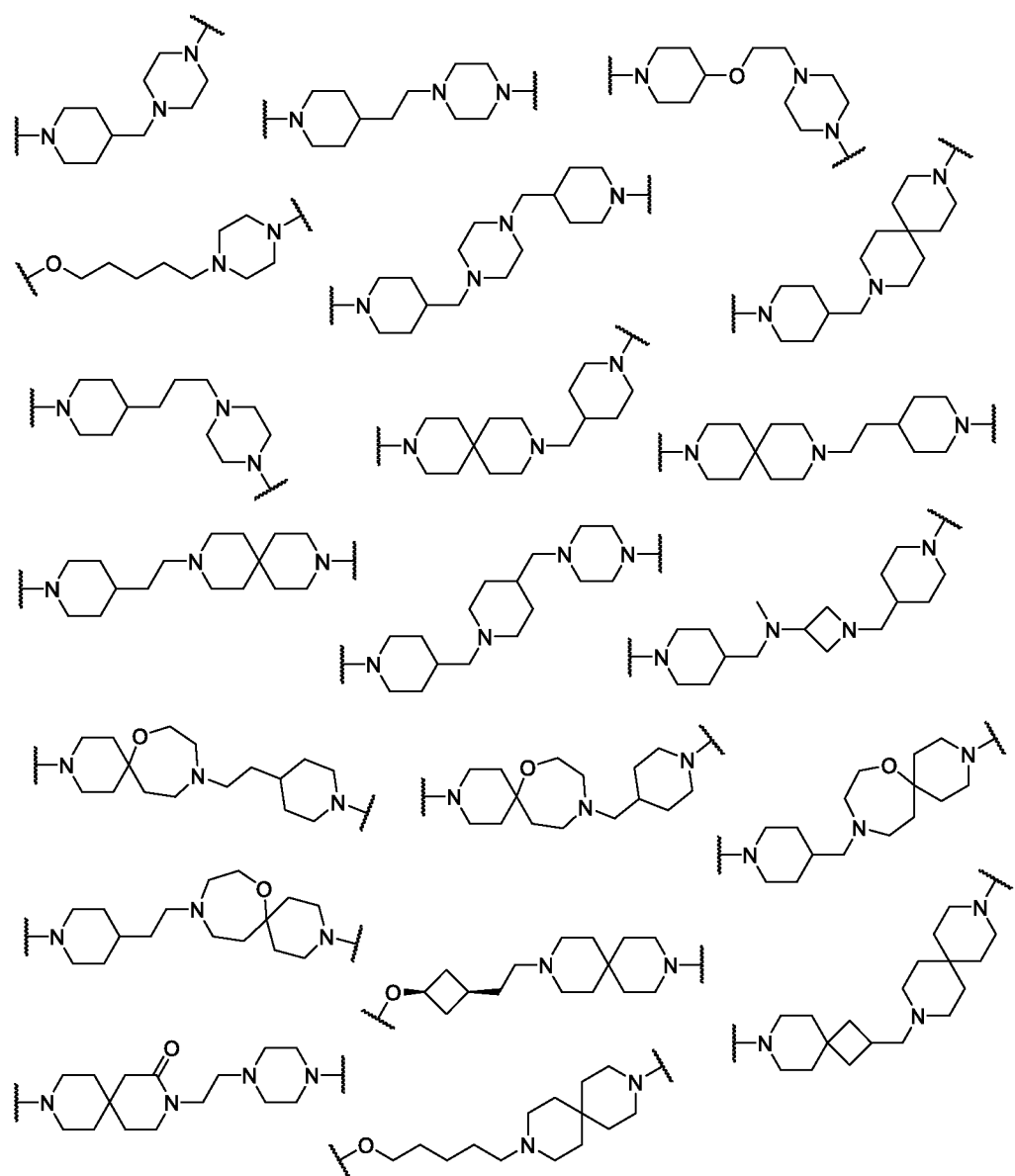


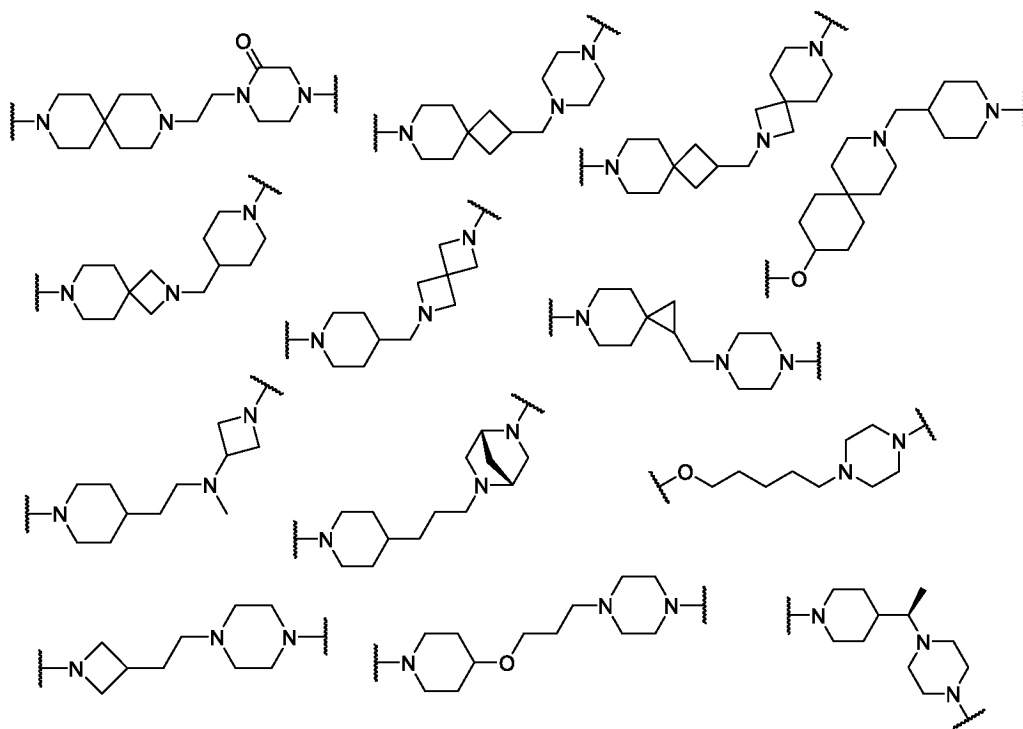
В одном варианте осуществления линкер выбран из группы, состоящей из:



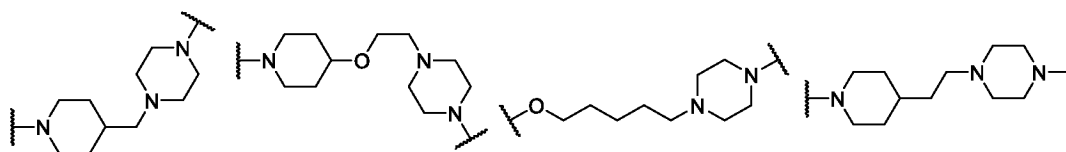


В одном варианте осуществления линкер выбран из группы, состоящей из:





В одном варианте осуществления линкер или фрагмент -X-Het¹ выбран из группы, состоящей из:



5 В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A и G независимо представляют собой CR⁵ или N;

D и E независимо представляют собой CH или N;

R¹ представляет собой H;

10 R² представляет собой H;

или R¹ и R² вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбонил;

R³ представляет собой H или OMe;

R⁴ представляет собой H или OMe;

R⁵ независимо выбран из H, F, Cl, CN, Me или OMe;

15 R⁶ представляет собой H, Me или F;

R⁷ представляет собой H, Me или F;

или R⁶ и R⁷, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,

образуют циклопропильное кольцо или

оксетанильное кольцо;

R^8 представляет собой H, Me, F, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, CH_2CN , CH_2OMe , CH_2OH , $C(O)OH$, $C(O)OMe$ или SO_2Me ;

Линкер представлен с помощью $-X-Het^1-$, где X выбран из $-Het^2-C_{1-6}$ алкилена, $-C(O)-Het^2-C_{1-6}$

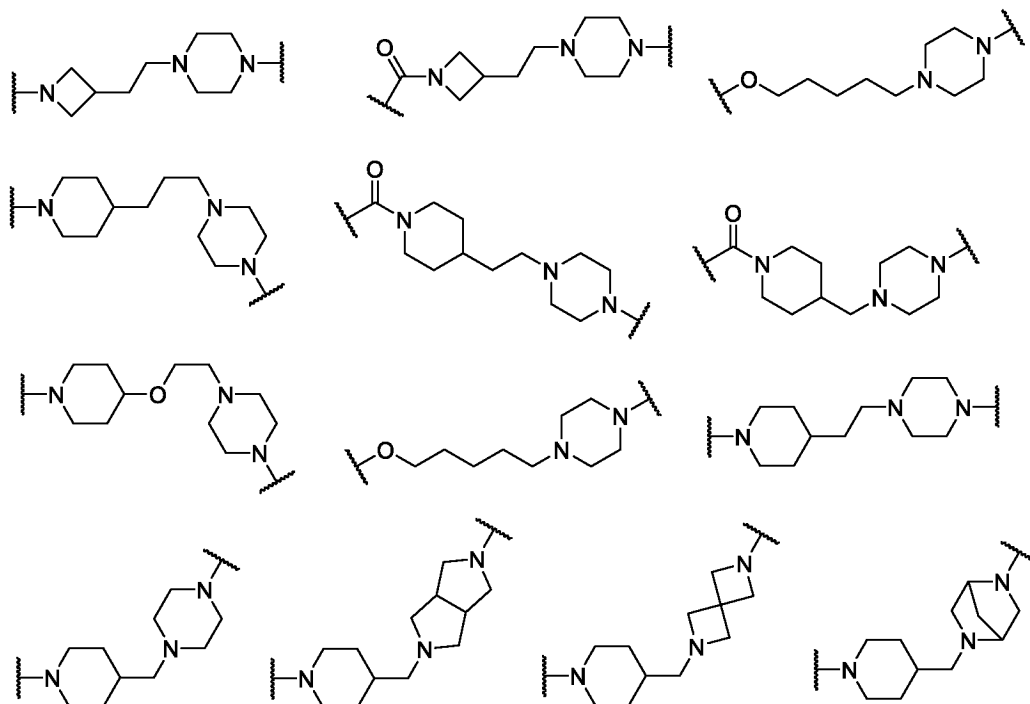
- 5 алкилена, $-Het^2-C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $-C_{1-6}$ алкилена, где одно или два звена $-CH_2-$ в алкиленовой цепи заменены $-O-$, $-NH-$ или $-NMe-$; Het^1 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу; и Het^2 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу.

- 10 В одном варианте осуществления Het^1 выбран из группы, состоящей из пиперазин-1-ила, 2,6-дiazаспи́ро[3,3]гептанила, 1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидропирроло[3,4-c]пиррола, 2,6-дiazаспи́ро[3,3]гептана и 2,5-дiazаби́цкло[2.2.1]гептана.

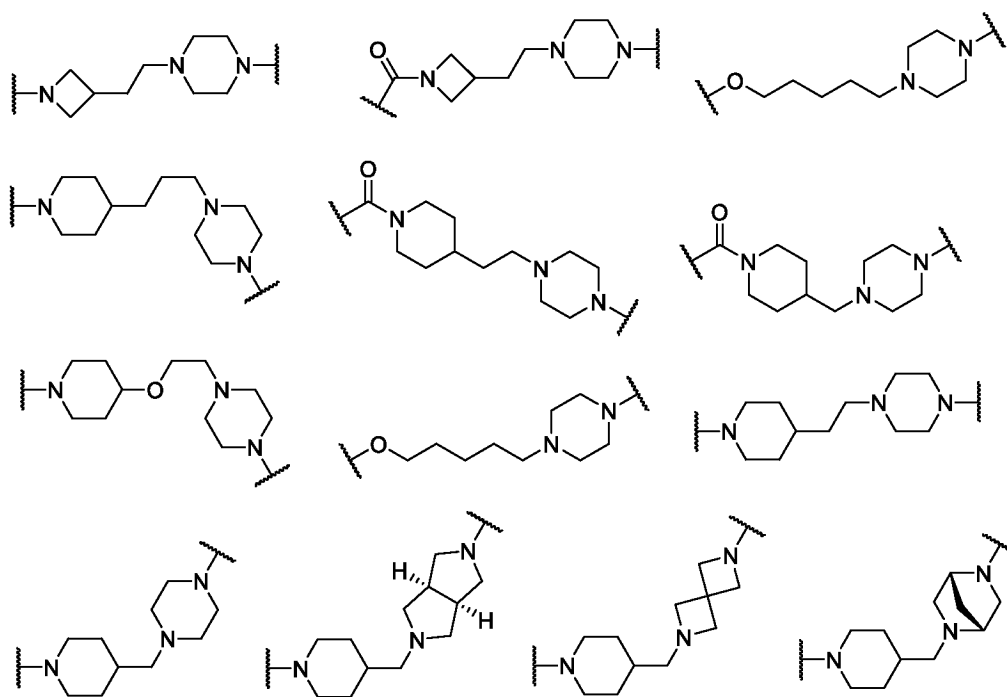
В одном варианте осуществления Het^2 выбран из группы, состоящей из азетидинила и пиперидинила.

- 15 В одном варианте осуществления Het^1 представляет собой пиперазинил, и X выбран из $-Het^2-C_{1-6}$ алкилена и $-C_{1-6}$ алкилена, где Het^2 представляет собой пиперидинил.

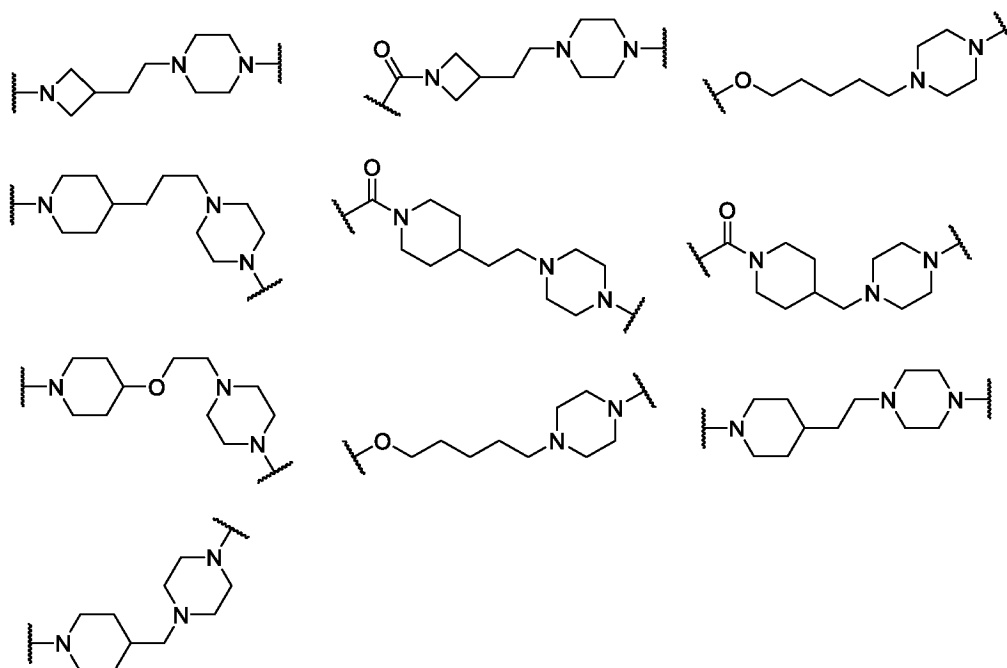
В одном варианте осуществления линкер или фрагмент $-X-Het^1-$ выбран из группы, состоящей из:



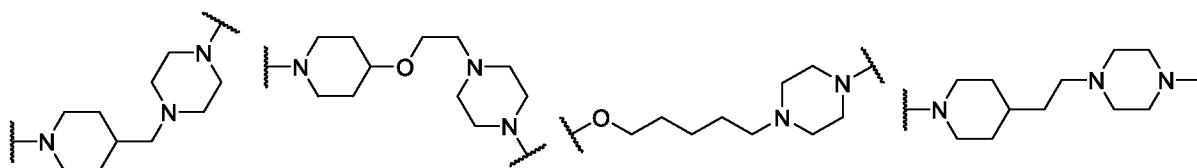
- 20 В одном варианте осуществления линкер или фрагмент $-X-Het^1-$ выбран из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления линкер или фрагмент -X-Het¹- выбран из группы, состоящей из:



5 В одном варианте осуществления линкер или фрагмент -X-Het¹ выбран из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A и G одновременно представляют собой CF или одновременно представляют собой CH, или A представляет собой CH, а G представляет собой N;

D и E одновременно представляют собой CH или одновременно представляют собой N;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H;

или R^1 и R^2 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбонил;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H или OMe;

R^6 представляет собой H, Me или F;

R^7 представляет собой H, Me или F;

или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,

образуют циклопропильное кольцо или оксетанильное кольцо;

R^8 представляет собой H, Me, F, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, CH_2CN , CH_2OMe , CH_2OH , $C(O)OH$, $C(O)OMe$ или SO_2Me ;

Линкер представлен фрагментом $-X-[Y]_n-Het^1-$, где:

X выбран из группы, состоящей из $-Het^2-C_{1-6}$ алкилена, $-C_{1-6}$ алкенилена, $-O-Het^2-C_{1-6}$ алкилена, $-C_{1-6}$ алкилена и $-O-Cус-C_{1-6}$ алкилена, где одно или два звена $-CH_2-$ в алкиленовой цепи независимо заменены $-O-$, $-NH-$ или $-NMe-$;

W выбран из $-Het^3-C_{1-6}$ алкилена;

Het^1 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Het^2 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Het^3 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Сус представляет собой C_{3-6} циклоалкил;

r равняется 0 или 1;

где гетероциклоалкил является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой оксо.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A и G одновременно представляют собой CF или одновременно представляют собой CH, или A представляет собой CH, а G представляет собой N;

D и E одновременно представляют собой CH или одновременно представляют собой N;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H;

или R^1 и R^2 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбонил;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H или OMe;

R^6 представляет собой Me;

R^7 представляет собой Me;

R^8 представляет собой F;

Линкер представлен фрагментом $-X-[W]_p-Het^1-$, где:

X выбран из группы, состоящей из $-Het^2-C_{1-6}$ алкилен-, $-C_{1-6}$ алкилен-, $-O-Het^2-C_{1-3}$ алкилена и $-O-Cус-C_{1-3}$ алкилена, где одно или два звена $-CH_2-$ в алкиленовой цепи независимо заменены $-O-$ или $-NMe-$;

W выбран из $-Het^3-C_{1-3}$ алкилена;

Het^1 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Het^2 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Het^3 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Сус представляет собой C_{3-6} циклоалкил;

p равняется 0 или 1;

где гетероциклоалкил является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой оксо.

В одном варианте осуществления Het^1 выбран из группы, состоящей из пиперидин-1-ила, пиперазин-1-ила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ила, 7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-3-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ила, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, азетидин-1-ила и 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ила.

В одном варианте осуществления Het^2 выбран из группы, состоящей из пиперидин-4-ила, 3,9-дiazаспирос[5.5]ундекан-3-ила, 7-окса-3,10-дiazаспирос[5.6]додекан-10-ила, 7-азаспирос[3.5]нонан-2-ила, 2-оксо-3,9-дiazаспирос[5.5]ундекан-3-ила, 2,7-дiazаспирос[3.5]нонан-2-ила, 6-азаспирос[2.5]октан-1-ила, азетидин-3-ила и 3-азаспирос[5.5]ундекан-3-ила.

В одном варианте осуществления Het^3 выбран из группы, состоящей из пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила и азетидин-1-ила.

В одном варианте осуществления Сус представляет собой циклобутил.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A и G одновременно представляют собой CF или одновременно представляют собой CH;

D и E одновременно представляют собой CH или одновременно представляют собой N;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H;

или R^1 и R^2 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбонил;

R^3 представляет собой H или OMe;

R^4 представляет собой H или OMe;

R^6 представляет собой H, Me или F;

R^7 представляет собой H, Me или F;

или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или

оксетанильное кольцо;

R^8 представляет собой H, Me, F, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, CH_2CN , CH_2OMe , CH_2OH , C(O)OH , C(O)OMe или SO_2Me ;

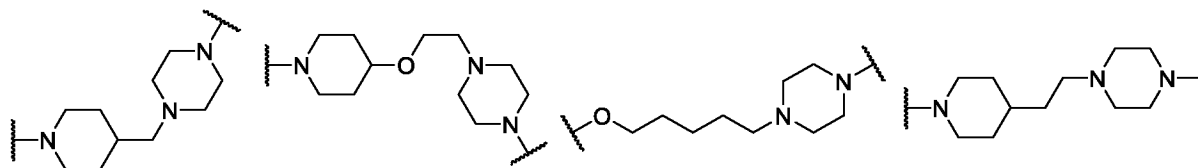
Линкер представлен с помощью $-\text{X}-\text{Het}^1-$, где X выбран из $-\text{Het}^2-\text{C}_{1-6}$ алкилена или $-\text{C}_{1-6}$ алкилена,

где одно или два звена $-\text{CH}_2-$ в алкиленовой цепи заменены $-\text{O}-$; Het^1 представляет собой азотсодержащую моноциклическую гетероциклоалкильную группу; и Het^2 представляет собой азотсодержащую моноциклическую гетероциклоалкильную группу.

В одном варианте осуществления $-\text{Het}^1$ представляет собой пиперазинил.

В одном варианте осуществления $-\text{Het}^2$ представляет собой пиперидинил.

В одном варианте осуществления линкер или фрагмент $-X-Het^1-$ выбран из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A и G одновременно представляют собой CF или одновременно представляют собой CH;

D и E одновременно представляют собой CH или одновременно представляют собой N;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H;

или R^1 и R^2 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбонил;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H;

R^6 представляет собой Me;

R^7 представляет собой Me;

R^8 представляет собой F;

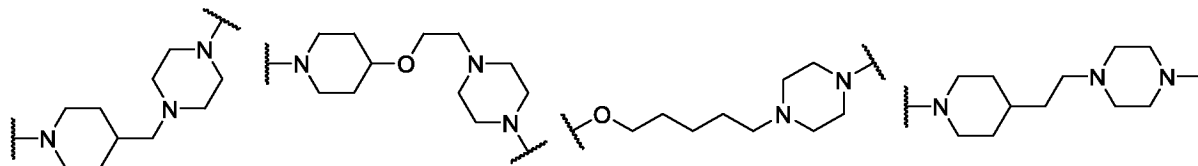
линкер представлен с помощью $-X-Het^1-$, где X выбран из $-Het^2-C_{1-6}$ алкилен- или $-C_{1-6}$ алкилен-,

где одно или два звена $-CH_2-$ в алкиленовой цепи заменены $-O-$; Het^1 представляет собой азотсодержащую моноциклическую гетероциклоалкильную группу; и Het^2 представляет собой азотсодержащую моноциклическую гетероциклоалкильную группу.

В одном варианте осуществления $-Het^1$ представляет собой пиперазинил.

В одном варианте осуществления $-Het^2$ представляет собой пиперидинил.

В одном варианте осуществления линкер или фрагмент $-X-Het^1-$ выбран из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

3-[5-[4-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диола;

3-[5-[4-[2-[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]этил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диола;

формата 2-[2,6-диоксо-3-пиперидил]-5-[4-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диола;

3-[5-[4-[2-[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]окси]этил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диола;

3-[5-[4-[5-[3,5-дифтор-4-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]фенокси]пентил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диола;

3-{5-[4-({4-[(1-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил} метил)пиперидин-1-ил]-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-диола;

3-(5-{9-[(1-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)пропил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-{4-[(9-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-{9-[2-(1-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)этил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}-7-метокси-1-
оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)пропил]пиперазин-1-ил}-7-
метокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-{5-[4-({1-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-
1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперидин-4-
ил} метил)пиперазин-1-ил]-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-
карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-
дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(3-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-
1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил](метил)амино}азетидин-
1-ил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[2-(3-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-10-
ил)этил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(3-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-окса-3,10-diazаспиро[5.6]додекан-10-
ил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{10-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]-7-окса-3,10-
diazаспиро[5.6]додекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-
диона;

3-(5-{10-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)этил]-7-окса-3,10-
diazаспиро[5.6]додекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-
диона;

3-(5-{9-[(1-{6-[(1S,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
бета-карболин-1-ил]пиридин-3-ил} пиперидин-4-ил)метил]-3,9-diazаспиро[5.5]ундекан-3-
ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{9-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]-3,9-

диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-[5-(9-{2-[(1S,3R)-3-({5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}окси)циклобутил)этил}-3,9-
5 диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{9-[5-({5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}окси)пентил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

10 3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-2-оксо-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этил]-3-
15 оксопиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{2-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]-2,7-
20 диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

25 3-(5-{6-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(6-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-
30 1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-[5-(3-{[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)этил](метил)амино}азетидин-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{(1R,4R)-5-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)пропил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

5 3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)пропил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

10 3-(5-{4-[1-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} азетидин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-[5-(4-{3-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)окси]пропил} пиперазин-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диола;

20 3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-7-метокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-{4-[5-({5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}окси)пентил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диола и

25 3-[5-(4-{[9-({5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}окси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил]метил} пиперидин-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диола.

Соединения формулы (I) имеют два или более хиральных центра, и будет понятно, что такие соединения формулы (I) можно получать, выделять и/или поставлять в присутствии, или в отсутствие, или в дополнение к ним одного или нескольких из других возможных энантиомерных изомеров и/или диастереоизомеров соединений формулы (I) в любых относительных долях. Получение энантиомерно обогащенных/энантиомерно чистых и/или диастереомерно обогащенных/диастереомерно чистых соединений можно

проводить с помощью стандартных методик органической химии, хорошо известных из уровня техники, например, путем синтеза из энантиомерно обогащенных или энантиомерно чистых исходных материалов, применения соответствующего энантиомерно обогащенного или энантиомерно чистого катализатора в ходе синтеза и/или

5 путем разделения рацемической или частично обогащенной смеси стереоизомеров, например, посредством хиральной хроматографии.

Для применения в области фармацевтики может быть предпочтительным получение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли без присутствия других стереоизомерных форм в больших количествах.

10 Соответственно, в одном варианте осуществления предусмотрена композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с одной или несколькими другими стереоизомерными формами соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в

15 диастереомерном избытке (% de), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

20 В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрена композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с одной или несколькими другими стереоизомерными формами

25 соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в энантиомерном избытке (% ee), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

30 В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрена композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с одной или несколькими другими стереоизомерными формами соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в энантиомерном избытке (% ee), составляющем $\geq 90\%$, и диастереомерном избытке (% de), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутой композиции % ee и % de могут иметь любую комбинацию значений, перечисленных ниже.

- % ee составляет $\leq 5\%$, и % de составляет $\geq 80\%$.
- % ee составляет $\leq 5\%$, и % de составляет $\geq 90\%$.
- % ee составляет $\leq 5\%$, и % de составляет $\geq 95\%$.
- % ee составляет $\leq 5\%$, и % de составляет $\geq 98\%$.
- % ee составляет $\geq 95\%$, и % de составляет $\geq 95\%$.
- % ee составляет $\geq 98\%$, и % de составляет $\geq 98\%$.
- % ee составляет $\geq 99\%$, и % de составляет $\geq 99\%$.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, необязательно дополнительно содержащая одну или несколько других стереоизомерных форм соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в энантиомерном избытке (% ee), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % ee в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, необязательно дополнительно содержащая одну или несколько других стереоизомерных форм

5 соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в диастереомерном избытке (% de), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

10 В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % de в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, 15 которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, необязательно дополнительно содержащая одну или несколько других стереоизомерных форм соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в 20 энантиомерном избытке (% ee), составляющем $\geq 90\%$, и в диастереомерном избытке (% de), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутой фармацевтической композиции % ee и % de могут иметь любую комбинацию значений, перечисленных ниже.

- % ee составляет $\geq 95\%$, и % de составляет $\geq 95\%$.
- 25 • % ee составляет $\geq 98\%$, и % de составляет $\geq 98\%$.
- % ee составляет $\geq 99\%$, и % de составляет $\geq 99\%$.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно получать, применять или поставлять в аморфной форме, кристаллической форме или полукристаллической форме, и любое указанное соединение формулы (I) или его 30 фармацевтически приемлемая соль могут быть способны образовывать более чем одну кристаллическую/полиморфную форму, в том числе гидратированные формы (например, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или гидрат другого стехиометрического состава) и/или сольватированные формы. Следует понимать, что настоящее описание

охватывает все без исключения такие твердые формы соединения формулы (I) и его фармацевтически приемлемых солей.

В дополнительных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (I), получаемое с помощью способов, описанных далее в данном документе в разделе "Примеры".

Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Следует понимать, что изотопы предусматривают такие атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа.

Во избежание неоднозначности следует понимать, что если в настоящем описании группа обозначена как 'определенная выше в данном документе' или 'определенная в данном документе', то указанная группа включает первое встречающееся и наиболее широкое определение, а также все без исключения альтернативные определения для данной группы.

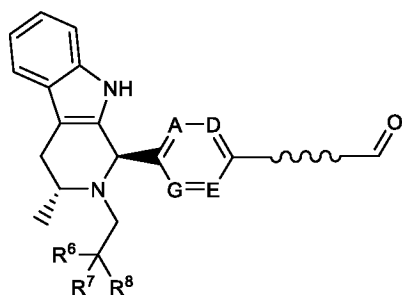
Другой аспект настоящего описания предусматривает способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Подходящий способ проиллюстрирован следующими иллюстративными вариантами способа, в которых, если не указано иное, A, D, E, G, линкер и R¹ - R⁸ имеют любое из значений, определенных выше в данном документе. Необходимые исходные материалы можно получать с помощью стандартных процедур органической химии. Получение таких исходных материалов описано во взаимосвязи со следующими иллюстративными вариантами способа и в рамках прилагаемых примеров. Альтернативно необходимые исходные материалы можно получать с помощью процедур, аналогичных проиллюстрированным, которые находятся в рамках обычной квалификации специалиста в области органической химии.

Общая схема

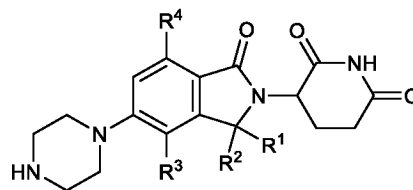
Соединения формулы (I) можно получать, например, посредством следующего.

а) Реакция восстановительного аминирования соединения формулы (II), представляющего собой альдегид, с соединением формулы (III), представляющим собой амин, в условиях, известных в уровня техники как подходящие для восстановительного аминирования (например, в присутствии подходящего реагента для восстановления аминов (такого как триацетоксиборогидрид натрия), и в подходящем растворителе (например, в DCM) и при подходящей температуре (такой как комнатная температура). В определенном аспекте, если азот присутствует в линкерной группе () , то

обеспечивают защиту азота с помощью защитной группы (такой как Boc или Cbz), которая может быть удалена в условиях, известных в уровне техники.



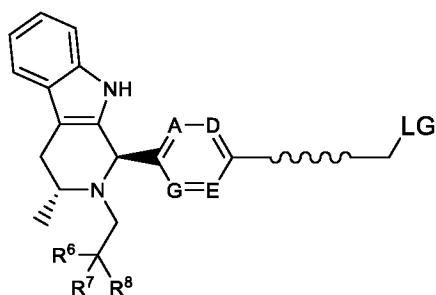
(II)



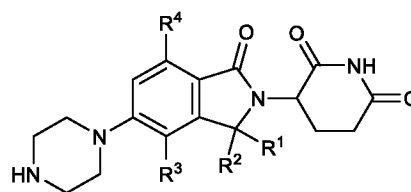
(III)

5 A, D, G, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ являются такими, как определено в данном документе, и " ~ " в формуле (II) представляет собой часть линкера, которая отсутствует в формуле (III) и является такой, как определено в данном документе.

b) Реакция алкилирования аминов соединения формулы (IV), где LG представляет собой уходящую группу (например, тозилную группу или галогенид, такой как бромид), с соединением формулы (III), представляющим собой амин, в условиях, известных в уровне техники как подходящие для реакций алкилирования аминов (например, в присутствии подходящего основания (например, карбоната калия), и в подходящем растворителе (например, в DMF) и при подходящей температуре (такой как 50°C)). В определенном аспекте, если азот присутствует в линкерной группе (~), то
15 обеспечивают защиту азота с помощью защитной группы (такой как Boc или Cbz), которая может быть удалена в условиях, известных в уровне техники.



(IV)

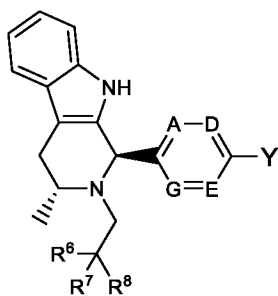


(III)

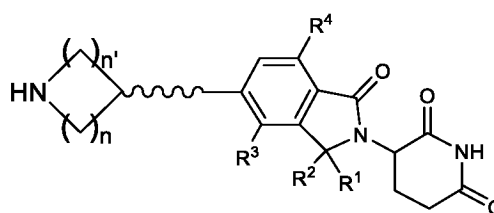
20 A, D, G, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ являются такими, как определено в данном документе, и " ~ " в формуле (IV) представляет собой часть линкера, которая отсутствует в формуле (III) и является такой, как определено в данном документе.

c) Реакция сочетания Бухвальда соединения формулы (V), где Y представляет собой галогенид (такой как бромид), с соединением формулы (VI), представляющим собой амин, в условиях, известных в уровне техники как подходящие для реакций
25

сочетания Бухвальда, например, в присутствии подходящего палладиевого катализатора (такого как $\text{Pd}(\text{OAc})_2$), подходящего лиганда (такого как BINAP), подходящего основания (такого как карбонат натрия), и в подходящем растворителе (например, в толуоле) и при подходящей температуре (такой как 100°C). В определенных аспектах, если азот присутствует в линкерной группе ($\sim$), то обеспечивают защиту азота с помощью защитной группы (такой как Boc или Cbz), которая может быть удалена в условиях, известных в уровне техники.



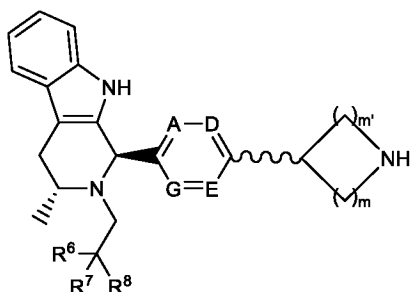
(V)



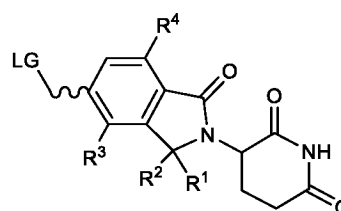
(VI)

A, D, G, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 являются такими, как определено в данном документе, n равняется 1 или 2, и n' равняется 1 или 2, и " $\sim$ " в формуле (VI) представляет собой часть линкера, которая отсутствует в формуле (V) и является такой, как определено в данном документе.

d) Реакция алкилирования подходящего соединения формулы (VII), представляющего собой амин, с соединением формулы (VIII), где LG представляет собой уходящую группу, известную в уровне техники, например, галогениды (такие как бромид), в подходящем растворителе (например, в ацетонитриле), в присутствии подходящего основания (например, карбоната калия) и при подходящей температуре (такой как $80-90^\circ\text{C}$).



(VII)

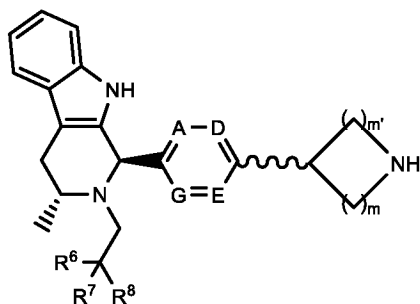


(VIII)

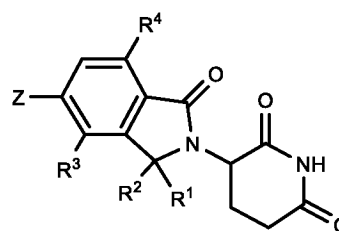
A, D, G, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 являются такими, как определено в данном документе, m равняется 1 или 2, и m' равняется 1 или 2, и " $\sim$ " в формуле (VII)

представляет собой часть линкера, которая отсутствует в формуле (VIII), и наоборот, и является такой, как определено в данном документе.

е) Аминирование соединений формулы (IX), представляющих собой арилгалогениды, где Z представляет собой хлорид, бромид или йодид, с применением соединений формулы (VII), представляющих собой амины, в подходящих для реакции Бухвальда условиях с применением палладиевого катализатора (такого как $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ или $\text{Pd-PEPPSI-IPent}^{\text{Cl}}$), подходящего лиганда (такого как BINAP), подходящего основания (такого как карбонат натрия или карбонат цезия), в подходящем растворителе (таком как толуол или 1,4-диоксан). Другой подходящей реакцией является реакция ароматического нуклеофильного замещения соединений формулы (VII) с соединениями формулы (IX), где Z представляет собой фторид, хлорид или бромид, с применением подходящего основания (такого как DIPEA), в подходящем растворителе (таком как NMP) и при нагревании до подходящей температуры (такой как 140°C).



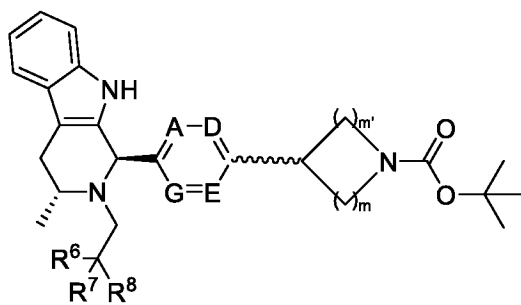
(VII)



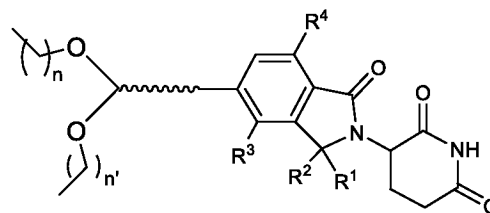
(IX)

A, D, G, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 являются такими, как определено в данном документе, при этом m равняется 1 или 2, и m' равняется 1 или 2, и "~~~~" в формуле (VII) представляет собой часть линкера, которая отсутствует в формуле (IX) и является такой, как определено в данном документе.

г) Двойное удаление защитных групп с соединений формулы (X), представляющих собой трет-бутилкарбамат, и соединений формулы (XI), представляющих собой ацеталь, в муравьиной кислоте при подходящей температуре (такой как 40°C) с последующим выпариванием до сухого состояния и растворением в подходящем растворителе (таком как DCM) и при добавлении подходящего восстановителя (такого как триацетоксиборгидрид натрия).



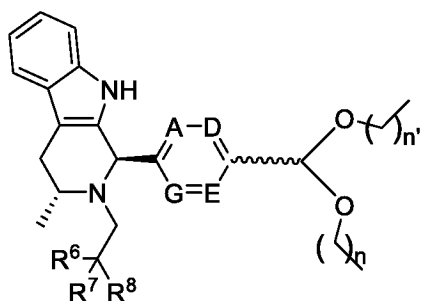
(X)



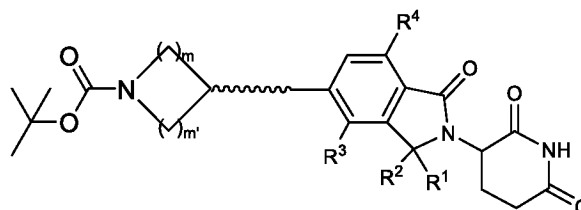
(XI)

A, D, G, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 являются такими, как определено в данном документе, и m равняется 1 или 2, и m' равняется 1 или 2, и n равняется 0 или 1, или 2, или 3, и n' равняется 0 или 1, или 2, или 3, и " $\sim$ " в формуле (X) представляет собой часть линкера, которая отсутствует в формуле (XI), и " $\sim$ " в формуле (XI) представляет собой часть линкера, которая отсутствует в формуле (X), и является такой, как определено в данном документе.

г) Двойное удаление защитных групп с соединений формулы (XII), представляющих собой трет-бутилкарбамат, и соединений формулы (XIII), представляющих собой ацеталь, в муравьиной кислоте при подходящей температуре (такой как 40°C) с последующим выпариванием до сухого состояния и растворением в подходящем растворителе (таком как DCM) и при добавлении подходящего восстановителя (такого как триацетоксиборгидрид натрия).



(XIII)



(XII)

A, D, G, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 являются такими, как определено в данном документе, и m равняется 1 или 2, и m' равняется 1 или 2, и n равняется 0 или 1, или 2, или 3, и n' равняется 0 или 1, или 2, или 3, и " $\sim$ " в формуле (X) представляет собой часть линкера, которая отсутствует в формуле (XI), и " $\sim$ " в формуле (XI) представляет собой часть линкера, которая отсутствует в формуле (X), и является такой, как определено в данном документе.

Соединения формулы (II), формулы (IV), формулы (V), формулы (VII), формулы (X) и формулы (XIII) могут быть получены согласно ссылке на процедуры, описанные в

документе WO2018019793, включенном в данный документ посредством ссылки для специалистов в данной области обычной квалификации.

Соединения формулы (III), формулы (VI), формулы (VIII), формулы (IX), формулы (XI) и формулы (XII) могут быть получены согласно ссылке на процедуры, описанные в документах WO2018071606, WO2018140809, WO2018102725 и US20180228907, включенных в данный документ посредством ссылки для специалистов средней квалификации в данной области.

Следует понимать, что также возможны другие варианты стадий способа в вариантах способа, описанных выше.

Если требуется фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), ее можно получить, например, посредством осуществления реакции указанного соединения с подходящей кислотой или подходящим основанием.

Также будет понятно, что в некоторых из реакций, упомянутых выше в данном документе, может быть необходимой или желательной защита каких-либо реакционноспособных функциональных групп в соединениях. Случаи, когда необходима или желательна защита, а также подходящие способы обеспечения защиты известны специалистам в данной области. Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой (для иллюстрации см. T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Таким образом, если реагенты содержат такие группы, как amino, карбокси или гидроксигруппы, в некоторых из реакций, упомянутых в данном документе, может быть желательной защита групп.

Подходящей защитной группой для аминогруппы или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканойльная группа, такая как ацетильная, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или *трет*-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонильная, или ароильная группа, например, бензойная. Условия снятия защитной группы для вышеуказанных защитных групп неизбежно изменяются в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканойльная, или алкоксикарбонильная группа, или ароильная группа может быть удалена, например, путем гидролиза с использованием подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. Альтернативно алкоксикарбонильную группу, такую как *трет*-бутоксикарбонильная группа, можно удалять, например, путем обработки подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная, муравьиная, фосфорная или трифторуксусная кислота, а

арилметоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонильная группа, можно удалять, например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле, или путем обработки кислотой Льюиса, такой как трис(трифторацетат) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалять с помощью обработки алкиламином, например диметиламинопропиламином или гидразином.

Защитные группы могут быть удалены на любом удобном этапе синтеза с помощью традиционных методик, хорошо известных в области химии.

Некоторые из промежуточных соединений, определенных в данном документе, являются новыми, и они представлены в виде дополнительных признаков настоящего описания.

Биологические анализы

Для измерения эффектов соединений в соответствии с настоящим описанием применяли следующие анализы.

Анализ связывания ER α

Способность соединений связываться с выделенным лиганд-связывающим доменом рецептора эстрогена альфа (LBD ER-альфа (GST)) оценивали в конкурентных анализах с применением обнаружения методом резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) LanthaScreen™ по конечной точке. Для измерения связывания соединения с помощью TR-FRET LanthaScreen по конечной точке применяли подходящий флуорофор (Fluormone ES2, ThermoFisher, код продукта P2645) и рекомбинантный лиганд-связывающий домен рецептора эстрогена альфа человека, остатки 307-554 (экспрессированные и очищенные на месте). Принцип анализа заключается в том, что LBD ER-альфа (GST) добавляют к флуоресцентному лиганду с образованием комплекса рецептор-флуорофор. Меченные тербием антитела к GST (код продукта PV3551) применяют для опосредованного мечения рецептора путем связывания с его GST-меткой, и конкурентное связывание регистрируют по способности испытуемого соединения вытеснять флуоресцентный лиганд, приводя к потере сигнала TR-FRET между Tb-меченным антителом к GST и меткой. Анализ проводили следующим образом, при этом добавление всех реагентов проводили с применением рабочей станции для микрожидкостных систем BioRAPTR FRD от Beckman Coulter.

1. С помощью акустического дозатора распределяют по 120 нл испытуемого соединения в черные 384-луночные аналитические планшеты с малым объемом лунок.
2. Готовят 1 x LBD ER-альфа/Tb-меченные Ab к GST в буфере для скрининга с применением ES2 и инкубируют в течение 15 минут.
3. Распределяют 6 мкл реагента, содержащего 1 x LBD AR/Tb-меченные Ab к GST, в каждую лунку аналитического планшета, затем распределяют 6 мкл реагента, представляющего собой флуорофор, в каждую лунку аналитического планшета.
4. Накрывают аналитический планшет, чтобы защитить реагенты от света и испарения, и инкубируют при комнатной температуре в течение 4 часов.
5. Обеспечивают возбуждение при 337 нм и измеряют сигнал флуоресцентного излучения для каждой лунки при 490 нм и 520 нм с применением BMG PheraSTAR.

Дозы соединения вносили непосредственно из микропланшета, использующегося в качестве источника соединения, содержащего серийно разведенное соединение (4 лунки, содержащие соответственно 10 мМ, 0,1 мМ, 1 мМ и 10 нМ окончательного соединения), в аналитический микропланшет с применением Labcyte Echo 550. Echo 550 представляет собой дозатор для жидкостей, в котором применяется акустическая технология для осуществления прямого переноса из микропланшета в микропланшет растворов соединений в DMSO, и систему можно запрограммировать для переноса различных малых объемов, порядка нл, соединения из различных лунок исходного планшета для получения необходимого серийного разведения соединения в аналитическом планшете, который затем снова заполняют, чтобы нормализовать концентрацию DMSO по всему диапазону разбавления.

Всего в каждую лунку добавляли по 120 нл соединения с DMSO, и испытания соединений осуществляли в формате построения кривой зависимости ответа от концентрации по 12 точкам в диапазоне конечной концентрации соединения, включающем соответственно 10, 2,917, 1,042, 0,2083, 0,1, 0,0292, 0,0104, 0,002083, 0,001, 0,0002917, 0,0001042, и 0,00001 мМ. Данные TR-FRET по зависимости доза-ответ, полученные для каждого соединения, экспортировали в подходящий пакет программного обеспечения (такой как Origin или Genedata) для осуществления анализа аппроксимации кривой. Конкурентное связывание ER-альфа выражали в виде значения IC₅₀. Его определяли путем расчета концентрации соединения, которая была необходима для 50% снижения связывания соединения, представляющего собой метку, с LBD ER-альфа.

Анализ расщепления ER в MCF-7

Способность соединений супрессировать количество рецептора эстрогена (ER) оценивали в иммунофлуоресцентном анализе на клетках с применением клеточной линии MCF-7, полученной из карциномы протоков молочной железы человека. Клетки MCF-7 восстанавливали непосредственно из криофлакона (примерно 5×10^6 клеток) в аналитической среде (среда Игла в модификации Дульбекко (DMEM) без фенолового красного; Sigma D5921), содержащей 2 мМ L-глутамина и 5% (об./об.) фетальной телячьей сыворотки, обработанной древесным углем/декстраном. Один раз клетки отбирали с применением шприца со стерильной иглой крупного калибра 18G x 1,5 дюйма (1,2 x 40 мм) и измеряли плотность клеток с применением счетчика Коултера (Beckman). Клетки дополнительно разбавляли в аналитической среде до плотности $3,75 \times 10^4$ клетки на мл и добавляли по 40 мкл на лунку в черные 384-луночные планшеты (Costar, № 3712) с прозрачным дном, обработанные для культуры ткани, с применением Thermo Scientific Matrix WellMate или Thermo Multidrop. После посева клеток планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ (инкубатор карусельного типа Liconic). Данные испытаний получали с применением устройства для переформирования смесей LabCyte Echo™ модель 555, которое является частью автоматизированной производственной ячейки (производственная ячейка Integrated Echo 2). Для обеспечения 384-луночного планшета для отбора доз соединения (Labcyte P-05525-CV1) применяли исходные растворы соединений (10 мМ), представляющих собой испытуемые соединения. По 40 мкл каждого 10 мМ исходного раствора соединения распределяли в лунку первого квадранта и затем осуществляли поэтапные серийные разведения 1:100 в DMSO с применением устройства для дозирования жидкостей Hydra II (MATRIX UK) с получением 40 мкл разбавленного соединения соответственно в лунках квадранта 2 (0,1 мМ), 3 (1 мкМ) и 4 (0,01 мкМ). Добавление в лунки ряда Р исходного планшета по 40 мкл DMSO позволяло нормализовать DMSO во всем диапазоне доз. Для введения доз в контрольные лунки на исходном планшете с соединениями в ряд О1 добавляли 40 мкл DMSO, и в ряд О3 добавляли 40 мкл 100 мкМ фульвестранта в DMSO.

В Echo применяется акустическая технология для осуществления прямого переноса по типу "из микропланшета в микропланшет" растворов соединений в DMSO в аналитические планшеты. Систему можно запрограммировать для многоэтапного переноса малых объемов, вплоть до 2,5 нл, между микропланшетами и получения таким образом серийного разведения соединения в аналитическом планшете, который затем

снова заполняют, чтобы нормализовать концентрацию DMSO во всем диапазоне разбавления. Соединения распределяли в планшеты с клетками, при этом исходный планшет с соединениями подготавливали, как указано выше, с получением 12 точек концентраций, с диапазоном доз от 3 мкМ до 3 пМ, каждая в двух повторностях, с помощью 3-кратных разведений и одного конечного 10-кратного разведения с применением производственной ячейки Integrated Echo 2. В контрольные лунки с максимальным сигналом вводили дозы DMSO с получением конечной концентрации 0,3%, и в контрольные лунки с минимальным сигналом вводили дозы фульвестранта с получением конечной концентрации 100 нМ соответственно. Планшеты дополнительно инкубировали в течение 18-22 часов при 37°C, 5% CO₂, а затем фиксировали посредством добавления 20 мкл 11,1% (об./об.) раствора формальдегида (в фосфатно-солевом буфере (PBS)) с получением конечной концентрации формальдегида 3,7% (об./об.). Клетки фиксировали при комнатной температуре в течение 20 мин., а затем дважды промывали с помощью 250 мкл PBS/Proclin (PBS с биоцидным консервантом) с применением устройства для промывки планшетов BioTek, затем во все лунки добавляли по 40 мкл PBS/Proclin и планшеты хранили при 4°C. Описанный выше способ фиксации осуществляли на производственной ячейке Integrated Echo 2. Иммуное окрашивание проводили с применением автоматизированной производственной ячейки AutoElisa. PBS/Proclin удаляли из всех лунок с помощью вакуумирования, и клетки пермеабелизовали с помощью 40 мкл PBS, содержащего 0,5% Tween™ 20 (об./об.) в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты трижды промывали в 250 мкл PBS/0,05% (об./об.) Tween 20 с помощью Proclin (PBST с биоцидным консервантом) и затем добавляли 20 мкл 1:1000 раствора моноклонального антитела кролика к ERα (SP1)(ThermoFisher) в PBS/Tween™/3% (вес./об.) бычий сывороточный альбумин. Планшеты инкубировали в течение ночи при 4°C (инкубатор карусельного типа Liconic) и затем трижды промывали в 250 мкл PBS/0,05% (об./об.) Tween™ 20 с Proclin (PBST). Затем планшеты инкубировали с антителом козы к IgG кролика с AlexaFluor 594 в количестве 20 мкл/лунка с раствором 1:5000 Hoechst в PBS/Tween™/3% (вес./об.) бычий сывороточный альбумин в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем планшеты трижды промывали в 250 мкл PBS/0,05% (об./об.) Tween™ 20 с Proclin (PBST с биоцидным консервантом). В каждую лунку добавляли по 20 мкл PBS, и планшеты накрывали при помощи черной пленки для планшетов, и хранили при 4°C перед считыванием.

Планшеты считывали с применением Cellomics Cellinsight со считыванием показаний при 594 нм для измерения уровня содержания рецептора ER α в каждой лунке.

Для представления экспрессии ER α выполняли вычисления по алгоритму

MEAN_CircSpotTotalInten. Для проведения анализа аппроксимации кривой данные

- 5 экспортировали в "Genedata". Уровень супрессии рецептора ER α выражали в виде значения IC₅₀ и определяли путем расчета концентрации соединения, которая требовалась, чтобы получить 50% снижение экспрессии ER α .

Были получены данные, показанные в таблице А (приведенные ниже данные могут представлять собой результат однократного эксперимента или среднее по двум или

- 10 большему количеству экспериментов).

Таблица А

Пример	Значение IC ₅₀ для связывания ER (нМ)	Расщепление ER в MCF-7 IC ₅₀ (нМ)
1	3,1	1,1
2	3,3	0,5
3	3,7	6,3
4	2,1	0,5
5	3,7	0,6
6	5,6	0,6
7	4,7	g 0,4
8	4,3	1,0
9	8,7	0,6
10	22,3	0,8
11	1,2	0,4
12	1,5	0,4
13	3,0	0,6
14	8,5	0,9
15	3,7	0,6
16	3,0	0,6
17	13,8	0,8
18	9,5	0,8
19	5,3	0,4
20	2,0	0,5

21	7,6	0,9
22	2,1	0,7
23	4,4	0,5
24	6,8	1,1
25	2,6	0,6
26	18,0	1,1
27	2,3	0,7
28	1,9	0,4
29	12,3	1,4
30	5,4	0,7
31	5,1	0,7
32	3,3	1,2
33	3,9	1,0
34	7,3	1,0
35	6,9	1,7
36	3,2	1,7
37	3,3	0,4
38	3,6	0,4
39	3,2	0,7
40	7,0	0,8
41	2,2	0,4

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, определенные выше в данном документе, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Композиции могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения доз). Композиции можно получать с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, хорошо известных в данной области техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

Для получения дополнительной информации о составлении читателю дается ссылка на главу 25.2 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; председатель редакционного совета), Pergamon Press 1990.

Количество активного ингредиента, которое объединяют с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, будет неизбежно варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению реципиента и конкретного пути введения.

Размер дозы соединений в соответствии с настоящим описанием для терапевтических или профилактических целей будет, естественно, варьироваться в соответствии с природой и тяжестью состояния заболевания, возрастом и полом животного или пациента и путем введения, в соответствии с широко известными принципами медицины.

Как было указано выше, известно, что передача сигнала с помощью ER α вызывает опухолеобразование путем одного или нескольких из эффектов опосредования пролиферации раковых и других клеток, опосредования событий ангиогенеза и опосредования подвижности, миграции и инвазивности раковых клеток. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединения в соответствии с настоящим описанием обладают сильной антипролиферативной активностью у клеточных линий ER-положительного рака молочной железы, которая считается следствием антагонизма и расщепления белка ER α .

Соответственно, соединения в соответствии с настоящим описанием могут иметь ценность в качестве противоопухолевых средств, в частности, в качестве избирательных ингибиторов пролиферации, выживания, подвижности, диссеминации и инвазивности раковых клеток млекопитающих, приводя к подавлению роста и выживанию опухолей и к подавлению роста метастатических опухолей. В частности, соединения в соответствии с настоящим описанием могут иметь ценность в качестве антипролиферативных и антиинвазивных средств при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли. В частности, соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть применимы в предупреждении или лечении тех видов опухолей, которые являются чувствительными к подавлению функции ER α и которые вовлечены в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию и выживание опухолевых клеток, а также способность к миграции и инвазивность у метастазирующих опухолевых клеток. Кроме того, соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть применимыми в предупреждении или лечении тех видов опухолей, для которых это опосредовано исключительно или частично антагонизмом и расщеплением ER α , т. е. соединения можно применять для получения ингибирующего эффекта в отношении ER α у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в получении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в получении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ получения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному

животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ получения антиинвазивного эффекта посредством сдерживания распространения и/или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в предупреждении или лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ предупреждения или лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ предупреждения или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении тех видов опухолей, которые являются чувствительными к подавлению функции ER α , которые вовлечены в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию, выживание, инвазивность и способность к миграции опухолевых клеток.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в предупреждении или лечении тех видов опухолей, которые являются чувствительными к подавлению функции ER α , которые вовлечены в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию, выживание, инвазивность и способность к миграции опухолевых клеток.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ предупреждения или лечения таких опухолей, которые являются чувствительными к подавлению функции ER α , которые вовлечены в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию, выживание, инвазивность и способность к миграции опухолевых клеток, который включает введение указанному животному эффективного

количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в обеспечении ингибирующего эффекта в отношении ER α .

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в обеспечении ингибирующего эффекта в отношении ER α .

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания также предусмотрен способ обеспечения ингибирующего эффекта в отношении ER α , который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в обеспечении селективного ингибирующего эффекта в отношении ER α .

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в обеспечении селективного ингибирующего эффекта в отношении ER α .

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания также предусмотрен способ обеспечения селективного ингибирующего эффекта в отношении ER α , который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В данном документе описаны соединения, которые могут связываться с лиганд-связывающим доменом ER α и селективным образом вызывать расщепление ER α . В биохимических и клеточных анализах показано, что соединения в соответствии с настоящим описанием являются активными в отношении связывания рецепторов эстрогена и снижают клеточные уровни ER α , а также, следовательно, могут быть применимыми в лечении эстроген-чувствительных заболеваний или состояний (в том числе заболеваний, характеризующихся возникновением устойчивости к препаратам эндокринной терапии), т. е. для применения в лечении рака молочной железы и видов гинекологического рака (в том числе эндометрия, яичников и шейки матки) и видов рака,

экспрессирующих белки ER α с мутациями, которые могут представлять собой мутации *de novo* или такие, которые возникли в результате лечения с помощью более раннего препарата эндокринной терапии, такого как ингибитор ароматазы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении рака молочной железы или видов гинекологического рака.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении рака молочной железы или видов гинекологического рака.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения рака молочной железы или видов гинекологического рака, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении рака молочной железы, эндометрия, яичника или шейки матки.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении рака молочной железы, эндометрия, яичника или шейки матки.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения рака молочной железы, эндометрия, яичника или шейки матки, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении рака молочной железы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении рака молочной железы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения рака молочной железы, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении рака молочной железы, где у раковых клеток развилась устойчивость к одному или нескольким другим препаратам эндокринной терапии.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении рака молочной железы, где у раковых клеток развилась устойчивость к одному или нескольким другим препаратам эндокринной терапии.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения рака молочной железы, где у раковых клеток развилась устойчивость к одному или нескольким другим препаратам эндокринной терапии, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении ER-положительного рака молочной железы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении ER-положительного рака молочной железы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен способ лечения ER-положительного рака молочной железы, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Противораковое лечение, определенное в данном документе, может применяться в качестве монотерапии или может включать, в дополнение к применению соединений в соответствии с настоящим описанием, традиционное хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию. Такая химиотерапия может предусматривать применение следующих категорий противоопухолевых средств:

(i) ингибиторы CDK4/6, такие как палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб.

В одном аспекте вышеуказанные комбинации, фармацевтические композиции, варианты применения и способы лечения рака представляют собой способы лечения рака молочной железы или видов гинекологического рака, таких как рак молочной железы, эндометрия, яичника или шейки матки, в частности рака молочной железы, такого как ER-положительный рак молочной железы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрен набор, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных выше.

Комбинированную терапию, описанную выше, можно проводить вдобавок к стандартному лечению, как правило, осуществляемому в соответствии с его обычным графиком назначения.

Хотя соединения формулы (I) в основном представляют ценность в качестве терапевтических средств для применения у теплокровных животных (в том числе у человека), они также применимы во всех случаях, когда необходимо подавлять функцию ER- α . Таким образом, они являются применимыми в качестве фармакологических стандартов для применения в разработке новых биологических тестов и в поиске новых фармакологических средств.

Примеры

Настоящее изобретение далее будет дополнительно пояснено с помощью ссылки на следующие иллюстративные примеры.

Если не указано иное, то исходные материалы являлись коммерчески доступными. Все растворители и коммерческие реагенты имели лабораторную степень чистоты, и их использовали в том виде, в котором они были получены.

Общие сведения об экспериментах

Настоящее изобретение далее будет проиллюстрировано в следующих примерах, в которых, как правило, придерживались следующего:

- (i) операции проводили при комнатной температуре (к. т.), т. е. в диапазоне от 17 до 25°C, и в атмосфере инертного газа, такого как N₂ или Ar, если не указано иное;
- (ii) как правило, за ходом реакций наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (ТмС) и/или аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC или

UPLC), которая обычно была сопряжена с масс-спектрометром (LCMS). Приведенные значения времени реакции не обязательно являются минимально достижимыми;

(iii) при необходимости растворы органических веществ высушивали над безводным MgSO_4 или Na_2SO_4 , проводили процедуры обработки с применением традиционной методики разделения фаз или путем применения SCX, как описано в (xiii), проводили процедуры выпаривания либо путем ротационного выпаривания *in vacuo*, или в Genevac HT-4/EZ-2 или Biotage V10;

(iv) значения выхода, если они приведены, необязательно являются максимально достижимыми, и при необходимости реакции повторяли, если было необходимо получить большее количество продукта реакции;

(v) как правило, структуры конечных продуктов формулы (I) подтверждали посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или методик масс-спектропии; данные масс-спектропии с электрораспылением получали с применением Waters Acquity UPLC, сопряженного с одноквадрупольным масс-спектрометром Waters, получающим данные в отношении как положительных, так и отрицательных ионов, и, как правило, приведены только ионы, относящиеся к исходной структуре, погрешность, присущая прибору, составляла $\pm 0,3$ Да и значения массы регистрировали в соответствии с наблюдениями; значения химического сдвига для протонного ЯМР измеряли по дельта-шкале с применением либо спектрометра Bruker AV500, работающего при напряженности поля 500 МГц, либо Bruker AV400, работающего при 400 МГц, либо Bruker AV300, работающего при 300 МГц. Если не указано иное, спектры ЯМР получали при 500 МГц в d_6 -диметилсульфоксиде. Применяли следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, широкий; qn, квинтет; данные масс-спектропии высокого разрешения с электрораспылением получали с применением Waters Acquity UPLC, сопряженной с времяпролетным квадрупольным масс-спектрометром Bruker micrOTOF-Q II, получающим данные в отношении положительных ионов, или эквивалентным ему;

(vi) если не указано иное, соединения, содержащие асимметричный атом углерода и/или серы, не разделяли;

(vii) промежуточные соединения необязательно были полностью очищенными, но их структуры и чистоту оценивали с помощью TLC, аналитической HPLC/UPLC, и/или ЯМР-анализа, и/или масс-спектропии;

(viii) если не указано иное, колоночную флэш-хроматографию проводили на силикагеле Merck Kieselgel (арт. 9385), или на силикагеле для хроматографии с обращенной фазой (силикагель Fluka 90 C18), или на картриджах SiliCycle (силикагель 40-63 мкм, вес 4-330 г), или на картриджах Grace Resolv (4–120 г), или на колонках для флэш-хроматографии

RediSep Rf 1.5, или на колонках для высокоэффективной флэш-хроматографии RediSep Rf Gold (вес 150–415 г), или на колонках RediSep Rf Gold C18 для хроматографии с обращенной фазой (силикагель 20–40 мкм) либо вручную, либо автоматически с применением системы Teledyne Isco CombiFlash Companion, Teledyne Isco Combiflash Rf, или Teledyne Isco Rf Lumen, или аналогичной системы;

(ix) препаративную HPLC с обращенной фазой (RP HPLC) проводили на силикагеле C18 для хроматографии с обращенной фазой, как правило, с применением колонки Waters XSelect CSH C18 OBD (размер частиц силикагеля 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов, например, с использованием воды в качестве растворителя А и ацетонитрила в качестве растворителя В [с дополнительным модифицирующим потоком для обеспечения подвижной фазы, содержащей 0,1-5% муравьиной кислоты или 0,1-5% водный раствор гидроксида аммония ($d=0,91$)]; типичная процедура будет выглядеть следующим образом: градиент растворителя в течение 10-20 минут, при расходе 40-50 мл в минуту, от смеси 95:5 растворителей А и В соответственно до смеси 5:95 растворителей А и В (или, в случае необходимости, в альтернативном соотношении).

(x) Применяли следующие способы аналитической UPLC; как правило, применяли силикагель C18 для хроматографии с обращенной фазой с расходом 1 мл/минута и осуществляли обнаружение с помощью масс-спектропии с электрораспылением и методом записи поглощения в УФ-диапазоне при длине волны в диапазоне 220-320 нм. Аналитическую UPLC осуществляли на силикагеле CSH C18 для хроматографии с обращенной фазой с применением колонки Waters XSelect CSH C18 с размерами 2,1 x 50 мм и размером частиц, составляющим 1,7 микрона. Использовали градиентный анализ с применением смесей с уменьшающейся полярностью в качестве элюента, например, смесей с уменьшающейся полярностью на основе воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты или 0,1% аммиака) в качестве растворителя А и ацетонитрила в качестве растворителя В. В типичном способе аналитической UPLC продолжительностью 2 минуты будет использоваться градиент растворителя в течение 1,3 минуты при расходе примерно 1 мл в минуту, от смеси 97:3 растворителей А и В соответственно до смеси 3:97 растворителей А и В;

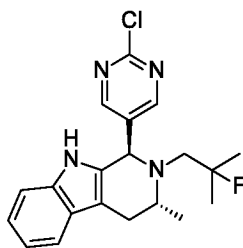
(xi) если определенные соединения получали в виде соли присоединения кислоты, например, хлористоводородной соли или дигидрохлоридной соли стехиометрический состав соли был основан на количестве и природе основных групп в соединении, при этом, как правило, точный стехиометрический состав соли не определяли, например, посредством данных элементного анализа;

- (xii) если в описании реакции ссылаются на применение микроволновой обработки, использовали один из следующих реакторов для микроволновой обработки: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smithcreator или CEM Explorer;
- (xiii) соединения очищали посредством сильной катионообменной хроматографии (SCX), с применением колонок Isolute SPE Flash SCX-2 или SCX-3 (International Sorbent Technology Limited, Мид-Гламорган, Великобритания);
- (xiv) следующие способы препаративной хиральной HPLC осуществляли с применением Gilson GX-281 HPLC и DAICEL CHIRALPAK IC (2 x 25 см, 5 мкм) или DAICEL CHIRALPAK IF (2 x 25 см, 5 мкм); как правило, расход составлял 10-350 мл/минута, и обнаружение осуществляли методом поглощения в УФ-диапазоне при типичной длине волны 254 нм. Применяли концентрацию образца, составляющую приблизительно 1-100 мг/мл, в подходящей смеси растворителей, с объемом вводимой пробы 0,5-10 мл, и временем прогона 10-150 минут, и типичной температурой в печи 25-35°C;
- (xv) следующие способы аналитической хиральной HPLC проводили с применением Shimadzu UFLC и Daicel CHIRALPAK IC-3 (50 x 4,6 мм, 3 мкм) или Daicel CHIRALPAK IF-3 (50 x 4,6 мм, 3 мкм); обычно скорость потока составляла 1 мл/минута, и обнаружение осуществляли методом поглощения в УФ-диапазоне при типичной длине волны 254 нм. Применяли образец с концентрацией приблизительно 1 мг/мл в подходящем растворителе, таком как EtOH, с объемом вводимой пробы приблизительно 10 мкл, и временем прогона 10-60 минут, и типичной температурой в печи 25-35°C;
- (xvi) применяли следующие методы препаративной хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC); обычно скорость потока составляла приблизительно 70 мл/минута, и обнаружение осуществляли методом поглощения в УФ-диапазоне при типичной длине волны 254 нм. Применяли концентрацию образца, составляющую приблизительно 100 мг/мл, в подходящем растворителе, таком как MeOH, с объемом вводимой пробы приблизительно 0,5 мл, и временем прогона 10-150 минут, и типичной температурой в печи 25-35°C;
- (xvii) обычно примеры и промежуточные соединения называли с применением ACD Name, части "Structure to Name" из ChemDraw Ultra (CambridgeSoft) или Biovia Draw 2016;
- (xviii) в дополнение к указанным выше применяли следующие сокращения.

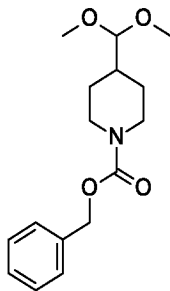
AcOH	уксусная кислота	водн.	водный
DCM	дихлорметан	DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
Boc	трет-бутилоксикарбонил	BPR	регулятор обратного давления
Cbz	карбоксибензил	CDCl ₃	дейтерированный хлороформ
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат	DEA	диэтаноламин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид	DMSO	диметилсульфоксид
экв.	эквиваленты	ESI-HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения с электрораспылением
Et ₂ O	диэтиловый эфир	EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол	HATU	гексафторфосфат(V) 2-(3 <i>H</i> -[1,2,3]триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография	IPA	изопропиловый спирт
MeCN	ацетонитрил	MeOD	<i>d</i> ₄ -метанол
MeOH	метанол	<i>масса/заряд</i> <i>δ</i>	масс-спектроскопический пик(пики)
MgSO ₄	сульфат магния	NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NH ₄ OH	гидроксид аммония	Pd-PEPPSI-I ^{Hept} ^{Cl}	дихлор[1,3-бис(2,6-ди-4-гептилфенил)имидазол-2-илдиен(3-хлорпиридил)палладий(I)]
RockPhos Pd G3	[(2-ди-трет-бутилфосфино-3-метокси-6-метил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2-	к. т.	комнатная температура

	аминобифенил)]палладия(II) метансульфонат		
TBAF	фторид тетра- <i>n</i> - бутиламмония	THF	тетрагидрофуран
нас.	насыщенный	scCO ₂	диоксид углерода в сверхкритическом состоянии
SCX	сильный катионный обмен	SFC	сверхкритическая флюидная хроматография

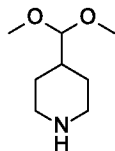
Промежуточное соединение 1a: (1*R*,3*R*)-1-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол



Раствор (*R*)-*N*-(1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-амин (14,56 г, 58,65 ммоль) и 2-хлорпиримидин-5-карбальдегида (8,36 г, 58,7 ммоль) в толуоле (285 мл) и уксусной кислоте (29 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., концентрировали и разбавляли с помощью DCM (250 мл), и промывали с помощью нас. NaHCO₃ (2 x 200 мл) и нас. солевого раствора (150 мл). Органический слой высушивали с помощью картриджа для разделения фаз, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (16,0 г, 73%) в виде твердого вещества кремового цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30 °C) 1,12 (3H, d), 1,31 (3H, d), 1,51 (3H, d), 2,5 – 2,64 (2H, m), 2,64 – 2,77 (2H, m), 3,05 (1H, ddd), 5,22 (1H, d), 7,15 (1H, td), 7,22 (1H, td), 7,34 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,79 (1H, s), 8,53 (2H, d); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 373,0.

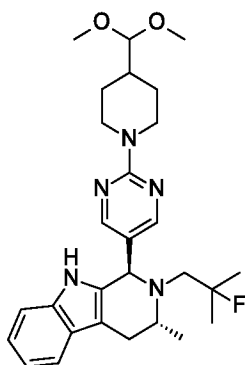
Промежуточное соединение 1b: бензил-4-(диметоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

4-Формил-*N*-Cbz-пиперидин (5,00 г, 20,22 ммоль) растворяли в MeOH (11,4 мл) при 0°C в атмосфере N₂, и затем к нему добавляли раствор хлорида титана(IV) (0,11 мл, 1,01 ммоль) в DCM (1,1 мл), и через 15 минут добавляли триэтиламин (0,338 мл, 2,43 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и воды (20 мл) и перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Слои разделяли, органический слой высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (5,16 г, 87%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30 °C) 1,14 – 1,33 (2H, m), 1,63 – 1,82 (3H, m), 2,63 – 2,84 (2H, m), 3,35 (6H, s), 4,02 (1H, d), 4,13 – 4,3 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,3 – 7,44 (5H, m).

Промежуточное соединение 1с: 4-(диметоксиметил)пиперидин

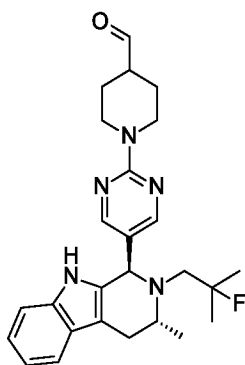
Дигидроксипалладий, 10 вес.% (0,73 г, 0,52 ммоль), добавляли к бензил-4-(диметоксиметил)пиперидин-1-карбоксилату (7,60 г, 25,9 ммоль) в MeOH (60 мл) при 20°C в атмосфере N₂ в стальном реакторе под давлением. Полученную суспензию продували с помощью N₂ и H₂ и перемешивали при 20°C при 4 атм. в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH (500 мл). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 97%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30 °C) 1,19 – 1,41 (2H, m), 1,69 – 1,86 (3H, m), 2,61 (2H, td), 3,15 (2H, d), 3,35 (6H, s), 4,03 (1H, d), 4,47 (1H, s).

Промежуточное соединение 1d: (1R,3R)-1-(2-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол



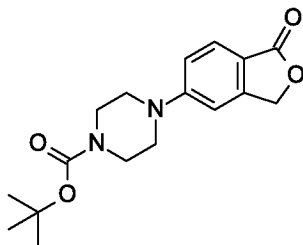
(1R,3R)-1-(2-Хлорпиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (250 мг, 0,67 ммоль), 4-(диметоксиметил)пиперидин (107 мг, 0,67 ммоль) и DIPEA (0,35 мл, 2,01 ммоль) перемешивали в DMF (5 мл) при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и воды (25 мл). Органические вещества разделяли и промывали с помощью солевого раствора (25 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (268 мг, 81%) в виде бледно-желтого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30 °C) 1,09 (3H, d), 1,31 (3H, d), 1,46 (3H, d), 1,55 (2H, d), 1,81 (2H, d), 1,88 (1H, ddd), 2,48 – 2,61 (2H, m), 2,67 (2H, d), 2,76 – 2,86 (2H, m), 3,24 (1H, d), 3,36 (6H, s), 4,03 (1H, d), 4,76 (2H, d), 4,98 (1H, s), 7,06 – 7,19 (2H, m), 7,27 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,17 (2H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 496,4.

Промежуточное соединение 1e: 1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбальдегид



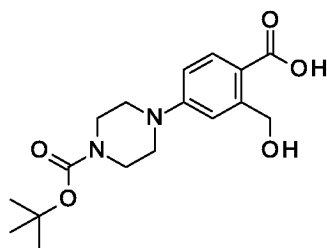
Серную кислоту (2 М) (2,70 мл, 5,41 ммоль) добавляли по каплям к (1*R*,3*R*)-1-(2-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индолу (134 мг, 0,27 ммоль) в THF (5 мл) при к. т. Раствор перемешивали в течение 20 мин. при к. т., затем разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органические вещества разделяли и водную фазу нейтрализовали с помощью раствора NaHCO₃ (pH 7-8) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические вещества промывали с помощью нас. раствора NaCl, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (которое применяли непосредственно на следующей стадии без очистки); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 450,4.

Промежуточное соединение 1f: *трет*-бутил-4-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



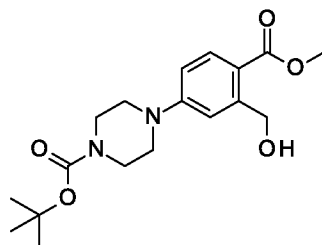
К раствору 5-бромизобензофуран-1(3*H*)-она (9,0 г, 42,3 ммоль) и *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата (7,87 г, 42,3 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (3,87 г, 4,22 ммоль), и (9,9-диметил-9*H*-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (2,45 г, 4,22 ммоль), и фосфат калия (17,94 г, 84,50 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через подушку из целита, промывали с помощью EtOAc (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в смеси EtOAc:гептан (100 мл, об./об. = 1 : 1), фильтровали, промывали с помощью Et₂O (200 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (10,6 г, 79%) в виде оранжевого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30 °C) 1,49 (9H, s), 3,31 – 3,42 (4H, m), 3,55 – 3,67 (4H, m), 5,21 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,98 (1H, dd), 7,76 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 319,3.

Промежуточное соединение 1g: 4-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-(гидроксиметил)бензойная кислота



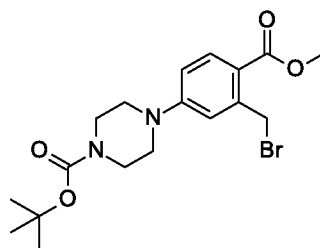
Гидроксид натрия (5,33 г, 133,2 ммоль) добавляли порциями к раствору *трет*-бутил-4-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (10,6 г, 33,3 ммоль) в MeOH (25 мл), THF (25 мл) и воде (25 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Кислотность раствора регулировали до pH 4-5 с помощью HCl (2 M) и экстрагировали в EtOAc (250 мл x 3). Органические слои промывали с помощью солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали с Et₂O (100 мл) и собирали с помощью вакуум-фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (8,23 г, 74%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30 °C) 1,43 (9H, s), 3,28 (4H, s), 3,41 – 3,57 (4H, m), 4,80 (2H, s), 5,08 (1H, s), 6,82 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,79 (1H, d), 12,24 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 337,0

Промежуточное соединение 1h: *трет*-бутил-4-(3-(гидроксиметил)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



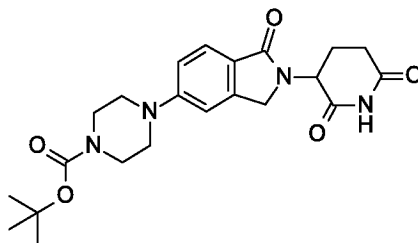
К раствору 4-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-(гидроксиметил)бензойной кислоты (3,25 г, 9,66 ммоль) в MeOH (20 мл) и EtOAc (20 мл) при –10 °C добавляли по каплям TMS-диазометан (2 M в гексане, 14,5 мл, 30,0 ммоль). Раствор перемешивали при –10 °C в течение 1 ч. и затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Органические вещества высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (предположительное колич.); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 351,0

Промежуточное соединение 1i: *трет*-бутил-4-(3-(бромметил)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



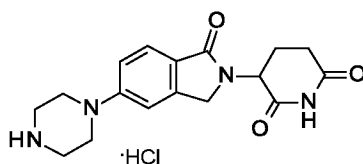
К раствору *tert*-бутил-4-(3-(гидроксиметил)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (3,39 г, 9,66 ммоль) в THF (10 мл) добавляли трифенилфосфин (3,80 г, 14,5 ммоль) и пербромметан (4,81 г, 14,5 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч., гасили с помощью воды (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 55%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30 °C) 1,49 (9H, s), 3,24 – 3,38 (4H, m), 3,54 – 3,62 (4H, m), 3,89 (3H, s), 4,96 (2H, s), 6,78 (1H, dd), 6,88 (1H, d), 7,93 (1H, d).

Промежуточное соединение 1j: *tert*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



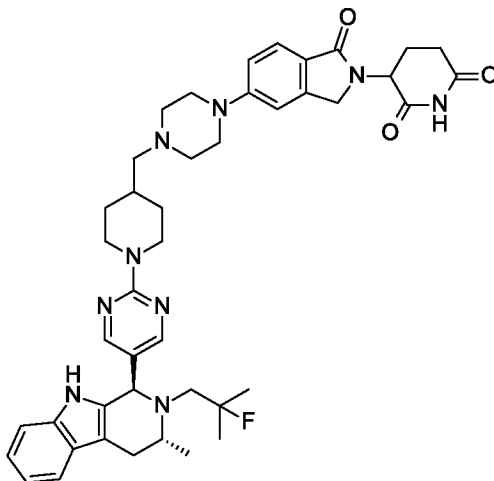
К раствору *tert*-бутил-4-(3-(бромметил)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (2,20 г, 5,32 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дион-HCl (1,31 г, 7,98 ммоль) и DIPEA (2,8 мл, 16,0 ммоль). Раствор перемешивали при 80°C в течение 4 ч., затем перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (50 мл), затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью Et₂O (50 мл) и MeCN (50 мл), затем высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, 66%) в виде твердого вещества грязно-серого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30 °C) 1,43 (9H, s), 1,93 – 2 (1H, m), 2,38 (1H, dd), 2,61 (1H, s), 2,85 – 2,95 (1H, m), 3,27 (4H, s), 3,43 – 3,54 (4H, m), 4,34 (2H, d), 5,05 (1H, dd), 7,08 (2H, d), 7,54 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 429,3.

Промежуточное соединение 1к: 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид



4 М HCl в диоксане (8,75 мл, 35,0 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилату (1,50 г, 3,50 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученный осадок собирали посредством фильтрации и твердое вещество промывали с помощью EtOAc (2 x 5 мл), и затем высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,08 г, 85%) в виде темно-серого твердого вещества (HCl-соли); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30 °C) 1,97 (1H, dd), 2,36 – 2,44 (1H, m), 2,60 (1H, d), 2,84 – 2,99 (1H, m), 3,23 (4H, s), 3,5 – 3,57 (4H, m), 4,27 (1H, s), 4,34 (1H, s), 5,06 (1H, dd), 7,11 – 7,18 (2H, m), 7,59 (1H, d), 9,17 (2H, s), 10,93 (1H, s); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 329,0.

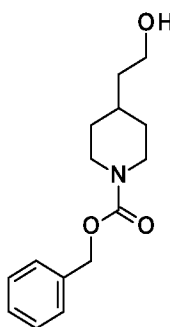
Пример 1: 3-[5-[4-[[1-[5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион



1-(5-((1R,3R)-2-(2-Фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбальдегид (58 мг, 0,13 ммоль), ацетат натрия (32 мг, 0,39 ммоль) и 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-HCl (47,4 мг, 0,13 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и MeOH (1 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли цианотригидроборат натрия (24 мг, 0,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли водой

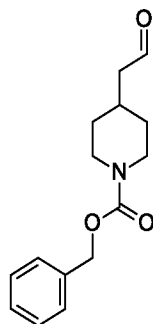
(20 мл) и EtOAc (50 мл). Органические вещества разделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 мк, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 9%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30 °C) 1,10 (3H, d), 1,20 (2H, dd), 1,30 (3H, d), 1,47 (3H, d), 1,86 (4H, d), 2,19 (1H, dtd), 2,27 (2H, d), 2,29 – 2,38 (1H, m), 2,48 – 2,56 (1H, m), 2,58 – 2,63 (4H, m), 2,65 (2H, s), 2,76 – 2,94 (4H, m), 3,27 (1H, s), 3,29 – 3,38 (4H, m), 4,25 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,73 (2H, d), 5,00 (1H, s), 5,19 (1H, dd), 6,87 (1H, s), 6,99 (1H, dd), 7,14 (2H, dtd), 7,29 (1H, s), 7,48 – 7,54 (1H, m), 7,64 – 7,75 (2H, m), 7,95 (1H, d), 8,18 (2H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 762,3.

Промежуточное соединение 2a: бензил-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



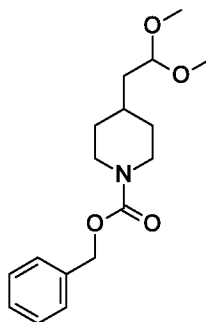
К раствору 2-(пиперидин-4-ил)этан-1-ола (5,00 г, 38,7 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли карбонат натрия (18,46 г, 174,1 ммоль) в воде (100 мл) при 0°C, и добавляли по каплям бензилхлорформиат (6,08 мл, 42,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч. при к. т., и затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 70% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (8,34 г, 82%) в виде бледно-желтого масла; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30 °C) 1,15 (2H, qd), 1,43 (1H, t), 1,52 (2H, q), 1,62 (1H, dddd), 1,69 (2H, t), 2,78 (2H, t), 3,69 (2H, q), 4,14 (2H, dd), 5,12 (2H, s), 7,28 – 7,45 (5H, m); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 264,3.

Промежуточное соединение 2b: бензил-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору бензил-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (8,34 г, 31,7 ммоль) в DCM (150 мл) при 0°C добавляли 3-оксо-1λ5-бензо[d][1,2]иодоксол-1,1,1(3*H*)-триилтриацетат (14,78 г, 34,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. и гасили путем добавления нас. раствора NaHCO₃ (50 мл) и фильтровали с удалением твердого остатка. Твердый остаток промывали с помощью DCM (50 мл). Органический слой отделяли и промывали с помощью солевого раствора (20 мл x 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (5,20 г, 63%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30 °C) 1,20 (2H, q), 1,71 (2H, d), 2,07 (1H, tq), 2,38 (2H, dd), 2,82 (2H, t), 4,16 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,31 – 7,43 (5H, m), 9,77 (1H, t); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 262,2.

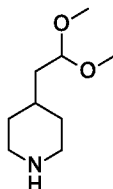
Промежуточное соединение 2с: бензил-4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору бензил-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (5,20 г, 19,9 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли триметоксиметан (10,9 мл, 99,5 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (0,17 г, 0,99 ммоль) при 15°C. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и разбавляли с помощью DCM (100 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (20 мл x 3), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,90 г, 96%) в виде бесцветного

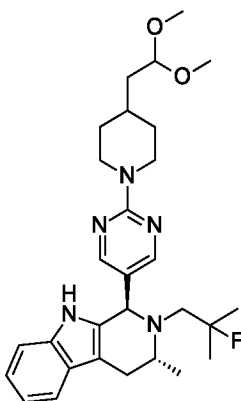
масла; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30 °C) 1,04 – 1,25 (2H, m), 1,5 – 1,57 (2H, m), 1,57 – 1,63 (1H, m), 1,68 (2H, t), 2,78 (2H, t), 3,31 (6H, s), 4,15 (2H, d), 4,46 (1H, t), 5,12 (2H, s), 7,27 – 7,37 (5H, m).

Промежуточное соединение 2d: 4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин



Дигидроксипалладий, 10 вес.% (0,540 г, 0,38 ммоль), добавляли к бензил-4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-1-карбоксилату (5,90 г, 19,2 ммоль) в MeOH (60 мл) при 20°C в атмосфере N_2 в стальном реакторе под давлением. Полученную суспензию продували с помощью N_2 и H_2 и перемешивали при 20°C при 4 атм. в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок промывали с помощью MeOH (250 мл). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,14 г, 94%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30 °C) 1,15 – 1,28 (2H, m), 1,53 – 1,56 (2H, m), 1,72 (2H, d), 2,63 (2H, td), 3,04 – 3,14 (2H, m), 3,31 (8H, s), 4,47 (1H, t). .

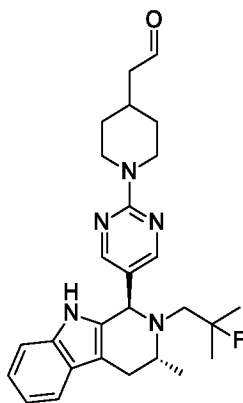
Промежуточное соединение 2e: (1R,3R)-1-(2-(4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол



(1R,3R)-1-(2-Хлорпиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (2,5 г, 6,7 ммоль), 4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин (1,2 г, 6,7 ммоль) и DIPEA (3,5 мл, 20,1 ммоль) перемешивали в DMF (50 мл) при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и воды (25 мл). Органические вещества разделяли и промывали с помощью солевого раствора (25 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при

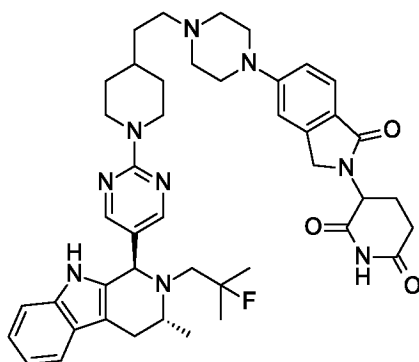
пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (2,15 г, 63%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30 °C) 1,09 (3H, d), 1,19 (2H, td), 1,29 (3H, d), 1,46 (3H, d), 1,56 (2H, d), 1,63 – 1,73 (1H, m), 1,77 (2H, d), 2,48 – 2,62 (2H, m), 2,68 (2H, d), 2,86 (2H, td), 3,27 (1H, s), 3,32 (6H, s), 4,50 (1H, t), 4,70 (2H, d), 4,99 (1H, s), 7,08 – 7,19 (2H, m), 7,27 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,65 (1H, s), 8,17 (2H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510,2.

Промежуточное соединение 2f: 2-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетальдегид



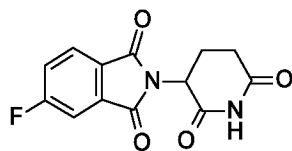
(1R,3R)-1-(2-(4-(2,2-Диметоксиэтил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (2,0 г, 3,9 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (30 мл) и муравьиной кислоте (20 мл) и нагревали до 45°C в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 мк, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г, 58%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30 °C) 1,10 (3H, d), 1,19 – 1,34 (5H, m), 1,47 (3H, d), 1,79 (2H, d), 2,17 (1H, ddt), 2,40 (2H, dd), 2,46 – 2,62 (2H, m), 2,68 (2H, d), 2,91 (2H, td), 3,26 (1H, s), 4,72 (2H, d), 5,00 (1H, s), 7,14 (2H, dtd), 7,28 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,66 (1H, s), 8,18 (2H, s), 9,80 (1H, t); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464,0.

Пример 2: 3-[5-[4-[2-[1-[5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]этил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион



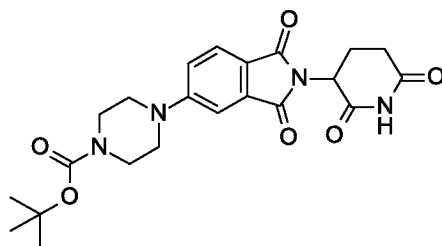
2-(1-(5-((1*R*,3*R*)-2-(2-Фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетальдегид (1,05 г, 2,26 ммоль), ацетат натрия (0,557 г, 6,79 ммоль) и 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-НCl (0,826 г, 2,26 ммоль) растворяли в DCM (25 мл) и MeOH (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли цианотригидроборат натрия (0,427 г, 6,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (50 мл). Органические вещества разделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 мк, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, полученные при HPLC, экстрагировали с помощью DCM (500 мл). Объединенные органические вещества промывали с помощью солевого раствора, пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали. Продукт дополнительно очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, затем 20% EtOH в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (0,326 г, 19%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30 °C) 0,94 (0H, t), 1,10 (3H, d), 1,15 – 1,26 (2H, m), 1,30 (3H, d), 1,41 – 1,53 (5H, m), 1,58 (1H, s), 1,77 (2H, d), 2,04 (0H, s), 2,19 (1H, dtd), 2,32 (1H, qd), 2,41 – 2,49 (2H, m), 2,48 – 2,63 (6H, m), 2,68 (2H, d), 2,84 (4H, tdd), 3,19 – 3,39 (5H, m), 4,12 (0H, q), 4,25 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,71 (2H, d), 4,99 (1H, s), 5,18 (1H, dd), 5,30 (0H, s), 6,87 (1H, s), 6,99 (1H, dd), 7,13 (2H, dtd), 7,27 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,72 (2H, t), 7,92 (1H, s), 8,17 (2H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 776,5.

Промежуточное соединение 3а: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



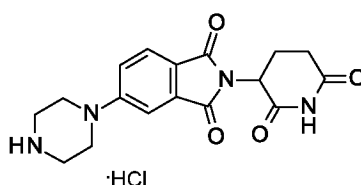
К раствору 5-фторизобензофуран-1,3-диона (7,50 г, 45,2 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли ацетат натрия (7,41 г, 90,3 ммоль) и гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (7,43 г, 45,2 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в воду (200 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали, промывали с помощью воды (2 x 50 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (11,8 г, 94%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30 °C) 2,03 – 2,12 (1H, m), 2,52 – 2,66 (2H, m), 2,90 (1H, ddd), 5,17 (1H, dd), 7,73 (1H, ddd), 7,85 (1H, dd), 8,01 (1H, dd), 11,12 (1H, s); *масса/заряд*: ES- [M-H]⁻ 275,1.

Промежуточное соединение 3b: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



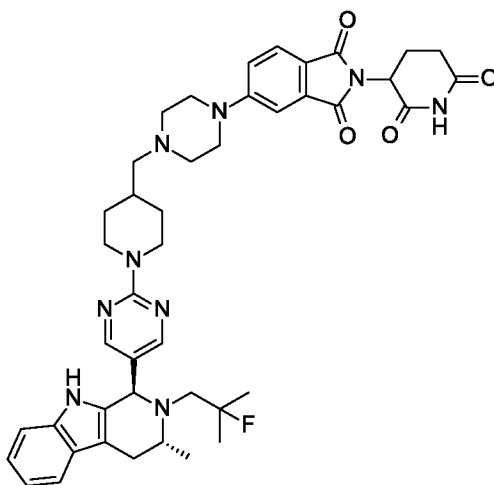
трет-Бутилпиперазин-1-карбоксилат (2,97 г, 15,9 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (4,00 г, 14,5 ммоль), DIPEA (7,80 мл, 43,4 ммоль) и NMP (60 мл) нагревали в реакторе для микроволновой обработки при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические вещества промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (3,95 г, 62%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30 °C) 1,43 (9H, s), 2,03 (1H, ddd), 2,53 – 2,65 (2H, m), 2,77 – 2,97 (1H, m), 3,48 (8H, s), 5,08 (1H, dd), 7,25 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,70 (1H, d), 11,06 (1H, s).

Промежуточное соединение 3с: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид



4 М HCl в диоксане (22,3 мл, 89,3 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилату (3,95 г, 8,93 ммоль) в DCM (100 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,40 г, 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества (HCl-соли); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30 °C) 2,04 (1H, ddd), 2,55 – 2,65 (2H, m), 2,90 (1H, ddd), 3,22 (4H, s), 3,67 – 3,73 (4H, m), 5,09 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,75 (1H, d), 9,22 (2H, s), 11,07 (1H, s); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 343,2.

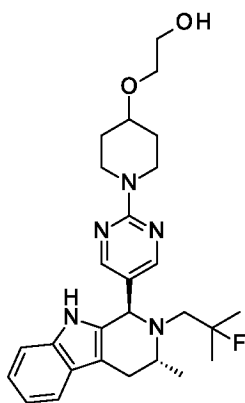
Пример 3: 2-[2,6-диоксо-3-пиперидил]-5-[4-[[1-[5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион. Соль муравьиной кислоты



1-(5-((1R,3R)-2-(2-Фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбальдегид (0,022 г, 0,050 ммоль), ацетат натрия (0,012 г, 0,15 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион-HCl (0,019 г, 0,050 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) и MeOH (0,5 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли цианотригидроборат натрия (9,2 мг, 0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (50 мл). Органические вещества разделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 мк, диаметр 30 мм,

длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0,012 г, 30%) в виде бледно-желтого твердого вещества (соли муравьиной кислоты); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30 °C) 1,10 (3H, d), 1,16 – 1,23 (2H, m), 1,30 (3H, d), 1,47 (3H, d), 1,86 (4H, d), 2,08 – 2,18 (1H, m), 2,27 (2H, d), 2,49 – 2,56 (1H, m), 2,56 – 2,6 (4H, m), 2,67 (2H, d), 2,7 – 2,77 (1H, m), 2,79 (1H, dd), 2,88 (3H, t), 3,26 (1H, s), 3,4 – 3,45 (4H, m), 4,74 (2H, d), 4,93 (1H, dd), 5,00 (1H, s), 7,05 (1H, dd), 7,11 (1H, td), 7,14 – 7,19 (1H, m), 7,27 (2H, dd), 7,5 – 7,53 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,19 (2H, s); *масса/заряд*: ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 776,2.

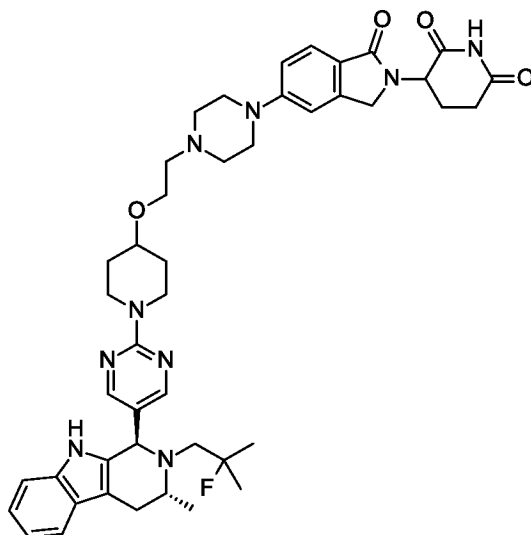
Промежуточное соединение 4а: 2-((1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этан-1-ол



2-(Пиперидин-4-илокси)этан-1-ол (193 мг, 1,33 ммоль), DIPEA (0,580 мл, 3,33 ммоль) и (1R,3R)-1-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (414 мг, 1,11 ммоль) растворяли в DMF (3,1 мл) и запечатывали в пробирке для обработки микроволновым излучением. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 15 минут в реакторе для микроволновой обработки. Температуру повышали до 140°C и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение дополнительных 7 минут. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH (1 мл) и очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 мк, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 1% по объему NH_3OH (28-30% в H_2O)) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 94%) в виде желтой сухой пленки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30°C) 1,10 (3H, d), 1,29 (3H, d), 1,47 (3H, d), 1,54 – 1,66 (2H, m), 1,94 (2H, dq), 1,98 – 2,03 (1H, m), 2,46 – 2,74 (4H, m), 3,19 – 3,31 (1H, m), 3,37 (2H, ddd), 3,54 – 3,64 (3H, m), 3,69 – 3,79 (2H, m), 4,29

(2H, dt), 4,99 (1H, s), 7,13 (2H, dtd), 7,26 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,74 (1H, s), 8,18 (2H, s);
масса/заряд: ES- [M-H]- 480,3.

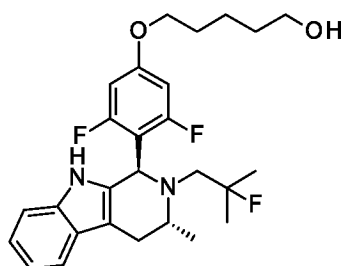
Пример 4: 3-[5-[4-[2-[1-[5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]окси]этил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион



Комплекс SO₃-пиридин (136 мг, 0,86 ммоль) добавляли к раствору 2-((1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)этан-1-ола (206 мг, 0,43 ммоль) и триэтиламина (0,119 мл, 0,86 ммоль) в DCM (1,0 мл)-DMSO (1,0 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и воды (20 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде альдегида, который растворяли в DCM (2,8 мл) и MeOH (1,4 мл). Затем добавляли 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-2HCl (184 мг, 0,46 ммоль), ацетат натрия (103 мг, 1,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 45 минут. Добавляли цианотригидроборат натрия (79 мг, 1,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (2 мл), фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, 30 x 100 мм id, размер частиц 5 микрон), с применением смесей с уменьшающейся полярностью на основе воды (содержащей 0,1% водн. NH₃) и MeCN в качестве элюентов. Фракции, содержащие требуемое соединение, экстрагировали с помощью DCM (4 X 30 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью фазового сепаратора и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (91 мг, 28%) в виде серого твердого

вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30 °С) 1,10 (3H, d), 1,30 (3H, d), 1,47 (3H, d), 1,56 – 1,66 (2H, m), 1,85 – 1,98 (2H, m), 2,11 – 2,22 (1H, m), 2,22 – 2,42 (1H, m), 2,47 – 2,63 (2H, m), 2,68 (7H, dq), 2,74 – 2,97 (2H, m), 3,2 – 3,29 (1H, m), 3,3 – 3,35 (4H, m), 3,39 (2H, ddd), 3,47 – 3,51 (1H, m), 3,52 – 3,61 (1H, m), 3,68 (2H, t), 4,19 – 4,31 (3H, m), 4,40 (1H, d), 5,00 (1H, s), 5,18 (1H, ddd), 6,86 (1H, s), 6,98 (1H, dd), 7,08 – 7,2 (2H, m), 7,28 (1H, d), 7,48 – 7,55 (1H, m), 7,66 – 7,75 (2H, m), 7,89 (1H, s), 8,18 (2H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 792,7.

Промежуточное соединение 5a: 5-(3,5-дифтор-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)пентан-1-ол

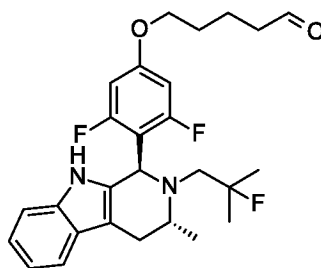


RockPhos Pd G3 (0,086 г, 0,10 ммоль) добавляли одной порцией к дегазированной смеси пентан-1,5-диола (1,29 мл, 12,3 ммоль), (1*R*,3*R*)-1-(4-бром-2,6-дифторфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола (1,00 г, 2,05 ммоль) и карбоната цезия (2,34 г, 7,18 ммоль) в толуоле (10 мл) при 20°С в атмосфере N_2 .

Полученную смесь перемешивали при 80°С в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и разбавляли ее с помощью EtOAc (50 мл) и воды (15 мл).

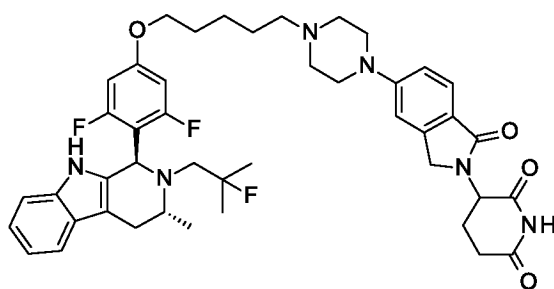
Органический слой собирали и промывали с помощью нас. солевого раствора (20 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде оранжевой смолы. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 80% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (0,53 г, 55%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30 °С) 1,10 (3H, d), 1,14 – 1,33 (7H, m), 1,49 – 1,59 (2H, m), 1,59 – 1,69 (2H, m), 1,81 (2H, dt), 2,39 (1H, dd), 2,60 (1H, dd), 2,86 (1H, dd), 3,09 (1H, dd), 3,68 (3H, q), 3,92 (2H, t), 5,18 (1H, s), 6,35 – 6,43 (2H, m), 7,05 – 7,14 (2H, m), 7,19 – 7,24 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,47 – 7,55 (1H, m); *масса/заряд*: $\text{ES}^- [\text{M}-\text{H}]^-$ 473,3.

Промежуточное соединение 5b: 5-(3,5-дифтор-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенокси)пентаналь



Комплекс SO_3 -пиридин (344 мг, 2,16 ммоль) добавляли к раствору 5-(3,5-дифтор-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)феноксипентан-1-ола (455 мг, 0,96 ммоль) и триэтиламина (0,334 мл, 2,40 ммоль) в DCM (1,6 мл)-DMSO (1,6 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. в течение 18 ч. Осуществляли повторное добавление комплекса SO_3 -пиридин (344 мг, 2,16 ммоль) к реакционной смеси. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и воды (20 мл), затем слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, затем высушивали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (186 мг, 41%) в виде бесцветного масла; *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 473,2.

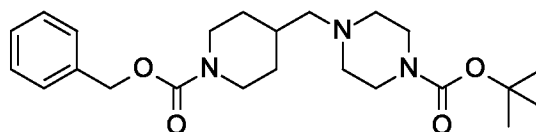
Пример 5: 3-[5-[4-[5-[3,5-дифтор-4-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]феноксипентил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион



Раствор 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион- HCl (81 мг, 0,19 ммоль), 5-(3,5-дифтор-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)феноксипентаналь (100 мг, 0,15 ммоль) и ацетата натрия (37 мг, 0,44 ммоль) в DCM (2 мл) и MeOH (1 мл) в течение 20 минут перемешивали при к. т. в атмосфере N_2 . Добавляли цианотригидроборат натрия (26 мг, 0,42 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH (3 мл), фильтровали и очищали с помощью

препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, 30 x 100 мм id, размер частиц 5 микрон) с применением смесей воды (содержащей 0,1% водн. NH_3) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие требуемое соединение, экстрагировали с помощью DCM (2 X 30 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью фазового сепаратора и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, 93%) в виде желтой сухой пленки; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30 °C) 1,10 (3H, d), 1,20 (6H, dd), 1,54 (2H, s), 1,60 (2H, s), 1,75 – 1,86 (2H, m), 2,15 – 2,24 (1H, m), 2,25 – 2,46 (4H, m), 2,56 – 2,64 (5H, m), 2,76 – 2,95 (3H, m), 3,09 (1H, d), 3,29 – 3,37 (4H, m), 3,68 (1H, s), 3,92 (2H, t), 4,25 (1H, d), 4,41 (1H, d), 5,14 – 5,23 (2H, m), 6,39 (2H, d), 6,87 (1H, s), 6,95 – 7,02 (1H, m), 7,05 – 7,14 (2H, m), 7,19 – 7,23 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,48 – 7,54 (1H, m), 7,73 (1H, d), 7,86 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 785,4.

Промежуточное соединение 6а: трет-бутил-4-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

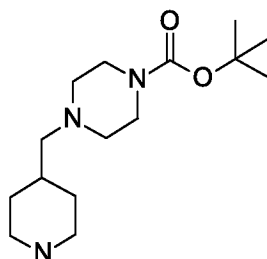


Триацетоксиборогидрид натрия (6,8 г, 32 ммоль) добавляли одной порцией к 1-Вос-пиперазину (4,0 г, 21 ммоль), 4-формил-N-Cbz-пиперидину (6,4 г, 26 ммоль) и уксусной кислоте (1,5 мл, 26 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 20°C в атмосфере воздуха.

Полученную суспензию перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщенного водн. раствора NaHCO_3 (60 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 40 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO_4 , фильтровали и выпаривали.

Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием с использованием от 50 до 70% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения (8,83 г, 98%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,91 – 1,05 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,6 – 1,77 (3H, m), 2,12 (2H, d), 2,22 – 2,32 (4H, m), 2,79 (2H, s), 3,26 – 3,33 (4H, m), 3,99 (2H, d), 5,07 (2H, s), 7,28 – 7,44 (5H, m); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,3.

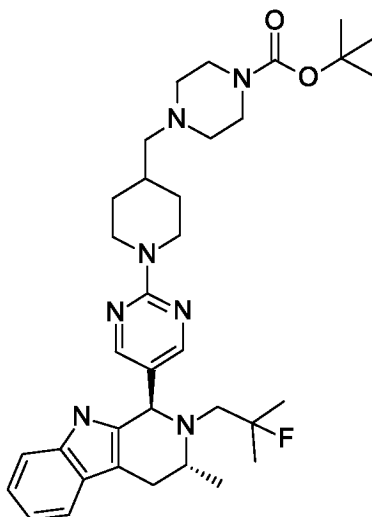
Промежуточное соединение 6b: трет-бутил-4-((пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилат



трет-Бутил-4-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (9,5 г, 23 ммоль) и 10% гидроксид палладия на активированном угле (3,20 г, 2,28 ммоль) в этаноле (40 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 1 атм. и при 20°C в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и твердые вещества промывали с помощью EtOH. Фильтрат выпаривали до сухого состояния, растворяли в EtOH (40 мл) и добавляли 10% гидроксид палладия на активированном угле (3,20 г, 2,28 ммоль).

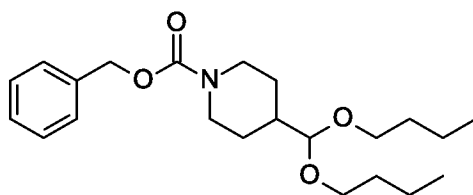
Суспензию перемешивали в атмосфере водорода при 1 атм. и при 20°C в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит и твердые вещества промывали с помощью EtOH (100 мл). Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (5,61 г, 87%) в виде серого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,03 – 1,2 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,61 – 1,79 (3H, m), 2,11 (2H, d), 2,2 – 2,31 (4H, m), 2,63 (2H, td), 3,07 (2H, d), 3,22 – 3,36 (4H, m), способных к обмену протонов не наблюдали; масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ 284,2.

Промежуточное соединение 6с: трет-бутил-4-((1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат



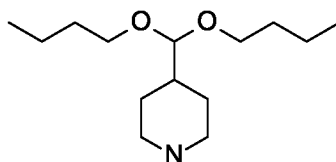
DIPEA (2,80 мл, 16,1 ммоль) добавляли к (1R,3R)-1-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индолу (3,0 г, 8,1 ммоль) и трет-бутил-4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилату (2,75 г, 9,70 ммоль) в DMSO (25 мл) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученную суспензию перемешивали при 50 °C в течение 20 часов. Реакция не была завершена, и добавляли дополнительное количество DIPEA (2,80 мл, 16,1 ммоль) и суспензию дополнительно перемешивали при 50°C в течение дополнительных 8 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), и последовательно промывали водой (4 x 50 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 30 до 70% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (3,52 г, 71%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,00 (2H, d), 1,08 (3H, d), 1,28 (3H, d), 1,40 (12H, s), 1,75 (3H, d), 2,13 (2H, d), 2,26 – 2,32 (4H, m), 2,44 – 2,49 (1H, m), 2,6 – 2,9 (4H, m), 3,15 (1H, s), 3,30 (5H, s), 4,61 (2H, d), 4,91 (1H, s), 6,98 (1H, td), 7,06 (1H, td), 7,27 (1H, d), 7,43 (1H, d), 8,10 (2H, s), 10,71 (1H, s); масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 620,5.

Промежуточное соединение 6d: бензил-4-(дибутоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

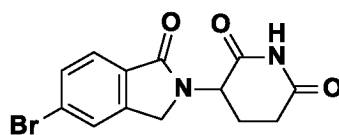


Гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,1 г, 0,53 ммоль) добавляли к бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилату (20 г, 81 ммоль) в н-бутаноле (40 мл) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакция не была завершена, и добавляли сульфат магния (10,6 г, 88,1 ммоль) и суспензию дополнительно перемешивали при 50°C в течение дополнительного 1 часа. Реакция не была завершена, поэтому температуру повышали до 70°C и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение еще 1 дня. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат собирали в сосуд, содержащий 2 М водн. раствор карбоната калия (40 мл). Твердые вещества промывали с помощью EtOAc (200 мл). Водный слой удаляли и органический слой последовательно промывали с помощью 2 М водн. раствора карбоната калия (2 x 40 мл) и насыщенного солевого раствора (2 x 20 мл). Органический слой высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (20,5 г, 67%) в виде бесцветной жидкости; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,88 (6H, t), 1,11 (2H, qd), 1,27 – 1,4 (4H, m), 1,47 (4H, dq), 1,65 (2H, d), 1,73 (1H, dt), 2,75 (2H, s), 3,37 (2H, dt), 3,54 (2H, dt), 3,95 – 4,06 (2H, m), 4,16 (1H, d), 5,07 (2H, s), 7,25 – 7,44 (5H, m); масса/заряд: ES- M- 377,1.

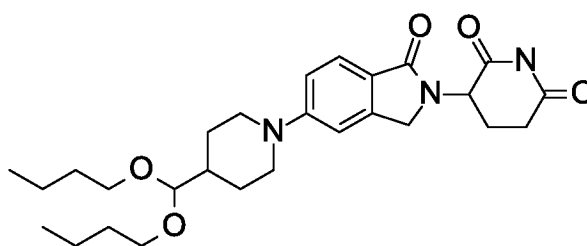
Промежуточное соединение 6e: 4-(дибутоксиметил)пиперидин



Бензил-4-(дибутоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (20,5 г, 54,30 ммоль) и 10% гидроксид палладия на активированном угле (3,8 г, 2,71 ммоль) в этаноле (120 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 1 атм. и при 20°C в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит с ополаскиванием твердых веществ с помощью EtOH (200 мл). Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (13,1 г, 99%) в виде бесцветного масла; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,88 (6H, t), 1,07 (2H, qd), 1,26 – 1,4 (4H, m), 1,41 – 1,51 (4H, m), 1,51 – 1,65 (3H, m), 2,05 (1H, s), 2,31 – 2,46 (2H, m), 2,90 (2H, d), 3,36 (2H, dt), 3,52 (2H, dt), 4,10 (1H, d).

Промежуточное соединение 6f: 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

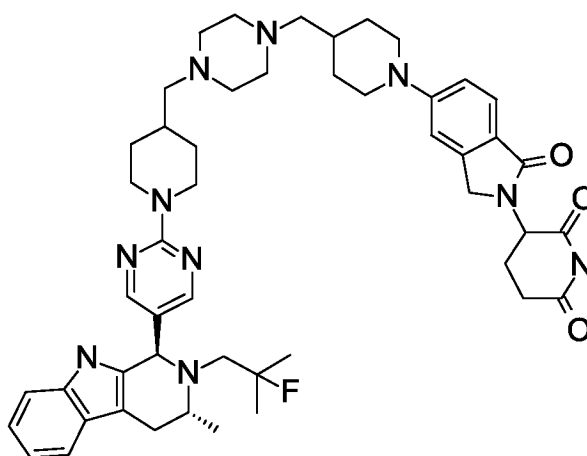
DIPEA (8,0 мл, 45,00 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-(бромметил)бензоата (4,62 г, 15 ммоль) и гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (3,70 г, 22,50 ммоль) в ацетонитриле (67 мл) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и фильтровали. Твердое вещество промывали с помощью MeCN (20 мл) и диэтилового эфира (2 x 20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (3,80 г, 78%) в виде синего твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,95 – 2,08 (1H, m), 2,34 – 2,46 (1H, m), 2,57 – 2,65 (1H, m), 2,91 (1H, ddd), 4,35 (1H, d), 4,48 (1H, d), 5,11 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,83 – 7,96 (1H, m), 10,98 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ 324,9.

Промежуточное соединение 6g: 3-[5-[4-(дибутоксиметил)-1-пиперидил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион

Pd-PEPPSI-IPent^{Cl} (1,13 г, 1,16 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (7,5 г, 23 ммоль), 4-(дибутоксиметил)пиперидина (7,5 г, 31 ммоль) и карбоната цезия (22,7 г, 69,6 ммоль) в 1,4-диоксане (230 мл) при 40°C в атмосфере азота. Полученную смесь дегазировали вакуумированием, обеспечивали заполнение азотом и перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DCM (375 мл) и 10% водн. раствора AcOH (250 мл), слои разделяли и водный

слой экстрагировали с помощью DCM (375 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (250 мл) и воды (100 мл). Добавляли солевой раствор (100 мл). Смесь фильтровали через целит и выпаривали до сухого состояния. Остаток разбавляли с помощью DCM (150 мл), воды (100 мл) и насыщенного солевого раствора (50 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 125 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенное твердое вещество растирали с EtOAc (75 мл) с получением твердого вещества, которое собирали путем фильтрации, последовательно промывали с помощью EtOAc (2 x 25 мл), EtOAc:Et₂O (1:1; 20 мл) и Et₂O (20 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (7,21 г, 64%) в виде светло-серого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,89 (6H, t), 1,25 – 1,42 (6H, m), 1,43 – 1,55 (4H, m), 1,67 – 1,88 (3H, m), 1,97 (1H, ddt), 2,28 – 2,44 (1H, m), 2,55 – 2,65 (1H, m), 2,71 – 2,84 (2H, m), 2,90 (1H, ddd), 3,40 (2H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,89 (2H, d), 4,18 (1H, s), 4,21 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 6,98 – 7,09 (2H, m), 7,50 (1H, d), 10,91 (1H, s); ES+ [M+H]⁺ 486,3.

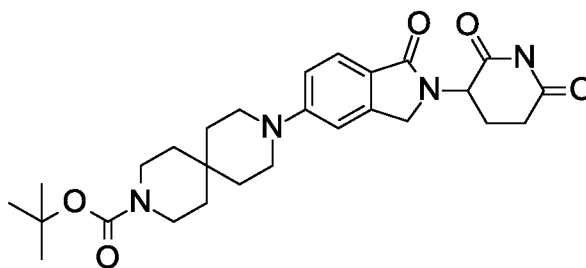
Пример 6: 3-{5-[4-({4-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил}пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил}пиперидин-2,6-дион



Муравьиную кислоту (40 мл) добавляли к трет-бутил-4-((1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилату (3,43 г, 5,53 ммоль) и 3-[5-[4-

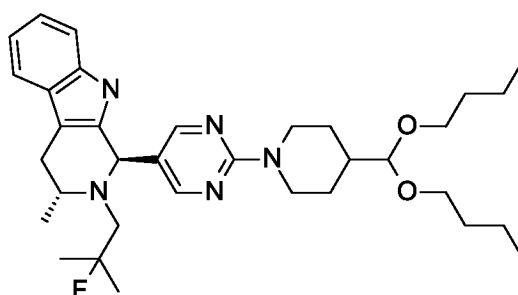
(дибутоксиметил)-1-пиперидил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диону (3,58 г, 6,64 ммоль) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 50 °C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, добавляли DCM (50 мл), повторно выпаривали до сухого состояния и растворяли в IPA (20 мл) и DCM (40 мл). Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (3,52 г, 16,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (170 мл) и насыщенного раствора NaHCO₃ (170 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Остаток растворяли в DCM, абсорбировали на оксиде алюминия и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на функционализированном аминогруппами силикагеле, градиент элюирования от 0 до 2% MeOH в DCM. Очищенные фракции выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в 18 мл смеси DMSO/IPA (1:1) и очищали на системе для SFC Sepiatec, при этом следовали нижеуказанным условиям SFC: колонка: Thar 2-EP 30 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: A = 2-пропанол + 0,1% DEA/B = scCO₂, градиент 35-45% A за 5 минут; скорость потока: 90 мл/мин.; BPR: 120 бар; температура: 40°C; 210 нм. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния, повторно растворяли в MeCN, подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин. и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г, 1,92 ммоль, 35%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,99 (2H, q), 1,09 (3H, d), 1,17 (2H, d), 1,28 (3H, d), 1,42 (3H, d), 1,75 (6H, t), 1,89 – 2,02 (1H, m), 2,13 (4H, t), 2,22 – 2,49 (11H, m), 2,53 – 2,66 (2H, m), 2,68 – 3 (6H, m), 3,15 (1H, s), 3,86 (2H, d), 4,20 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,61 (2H, d), 4,91 (1H, s), 5,04 (1H, dd), 6,93 – 7,1 (4H, m), 7,28 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,50 (1H, d), 8,10 (2H, s), 10,70 (1H, s), 10,91 (1H, s); масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 859,6.

Промежуточное соединение 7a: трет-бутил-9-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат



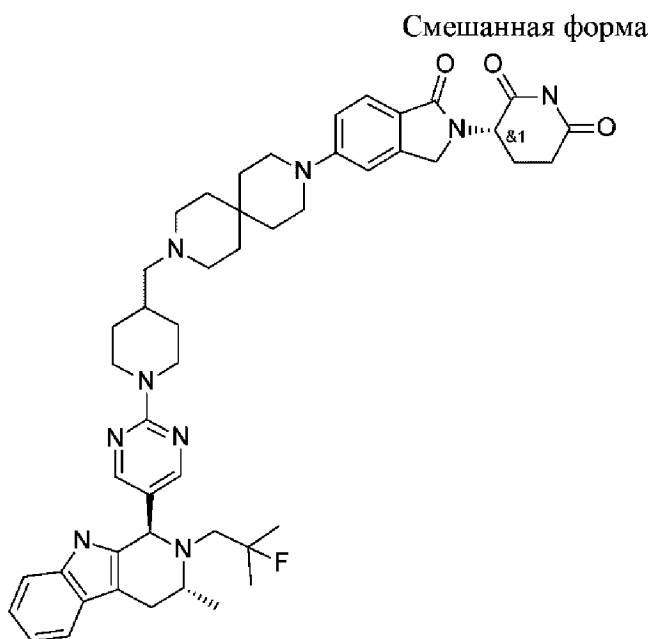
Pd-PEPPSI-IHep^{Cl} (0,53 г, 0,54 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (3,5 г, 10,8 ммоль), 3-Вос-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекана (3,6 г, 14,2 ммоль) и карбоната цезия (10,6 г, 32,5 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) при 40°C в атмосфере азота. Полученную смесь дегазировали вакуумированием, обеспечивали заполнение азотом и перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (150 мл) и 10% водн. раствора AcOH (100 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (150 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенное твердое вещество растирали с EtOAc (35 мл) с получением твердого вещества, которое собирали путем фильтрации, последовательно промывали с помощью EtOAc (2 x 15 мл) и EtOAc:Et₂O (1:1; 20 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,14 г, 77%) в виде бледно-синего твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (13H, s), 1,51 – 1,64 (4H, m), 1,96 (1H, ddd), 2,27 – 2,44 (1H, m), 2,59 (1H, dt), 2,90 (1H, ddd), 3,32 (8H, dd), 4,20 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 7,04 (2H, d), 7,50 (1H, d), 10,91 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ 497,3.

Промежуточное соединение 7b: (1R,3R)-1-(2-(4-(дибутоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол



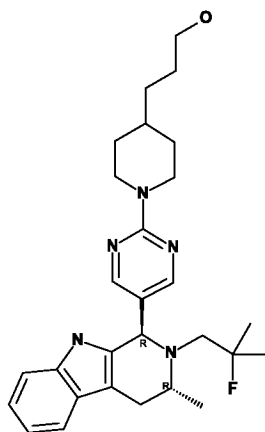
4-(Дибутоксиметил)пиперидин (2,15 г, 8,85 ммоль), DIPEA (4,30 мл, 24,1 ммоль) и (1R,3R)-1-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (3 г, 8,05 ммоль) растворяли в DMSO (25 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов и 30 минут и охлаждали до к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата (500 мл) и последовательно промывали с помощью воды (3 x 100 мл) и солевого раствора (100 мл). Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Очищенные фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г, 86%) в виде бесцветной смолы; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30°C) 0,85 – 0,96 (6H, m), 1,09 (3H, d), 1,21 – 1,42 (11H, m), 1,46 (3H, d), 1,51 – 1,6 (2H, m), 1,79 – 1,94 (3H, m), 2,46 – 2,75 (4H, m), 2,75 – 2,89 (2H, m), 3,18 – 3,35 (1H, m), 3,42 (2H, dt), 3,61 (2H, dt), 4,14 (1H, d), 4,75 (2H, d), 4,99 (1H, s), 7,11 (1H, td), 7,16 (1H, td), 7,26 – 7,3 (1H, m), 7,51 (1H, d), 7,63 (1H, s), 8,17 (2H, s); масса/заряд: ES+ [M+H]⁺ 581,5

Пример 7: 3-(5-{9-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион



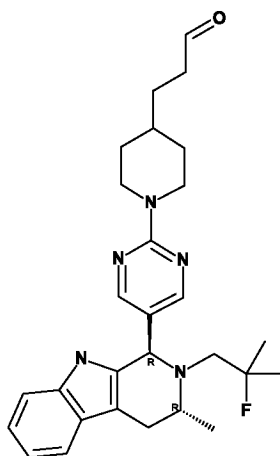
Муравьиную кислоту (40 мл) добавляли к (1R,3R)-1-(2-(4-(дибутоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индолу (3,5 г, 6,04 ммоль) и трет-бутил-9-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилату (3,60 г, 7,24 ммоль) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 50 °C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, добавляли DCM (50 мл), снова выпаривали до сухого состояния и растворяли в IPA (20 мл) и DCM (40 мл). Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (3,84 г, 18,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. (слабое выделение пузырьков газа). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (170 мл) и насыщенного раствора NaHCO₃ (170 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (170 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Остаток растворяли в DCM, абсорбировали на оксиде алюминия и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на функционализированном аминогруппами силикагеле, градиент элюирования от 0 до 2,5% MeOH в DCM. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в 10,0 мл смеси DMSO/IPA 1:1 и очищали на системе для SFC Sepiatec, при этом следовали следующим условиям SFC: колонка: Thar 2-EP 30 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: A = 2-пропанол + 0,1% DEA/B = scCO₂, градиент 35-45% A за 5 минут; скорость потока: 90 мл/мин.; BPR: 120 бар; температура: 40°C, УФ макс. 210 нм. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния, суспендировали в MeCN (50 мл), подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин. и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 42%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,89 – 1,06 (2H, m), 1,09 (3H, d), 1,28 (3H, d), 1,35 – 1,59 (11H, m), 1,66 – 1,87 (3H, m), 1,9 – 2,01 (1H, m), 2,14 (2H, d), 2,27 – 2,49 (7H, m), 2,54 – 2,65 (2H, m), 2,68 – 2,98 (4H, m), 3,15 (1H, s), 3,30 (4H, s), 4,20 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,61 (2H, d), 4,91 (1H, s), 5,04 (1H, dd), 6,98 (1H, td), 7,01 – 7,1 (3H, m), 7,28 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,50 (1H, d), 8,10 (2H, s), 10,71 (1H, s), 10,91 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ 830,6.

Промежуточное соединение 8a: 3-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-1-ол



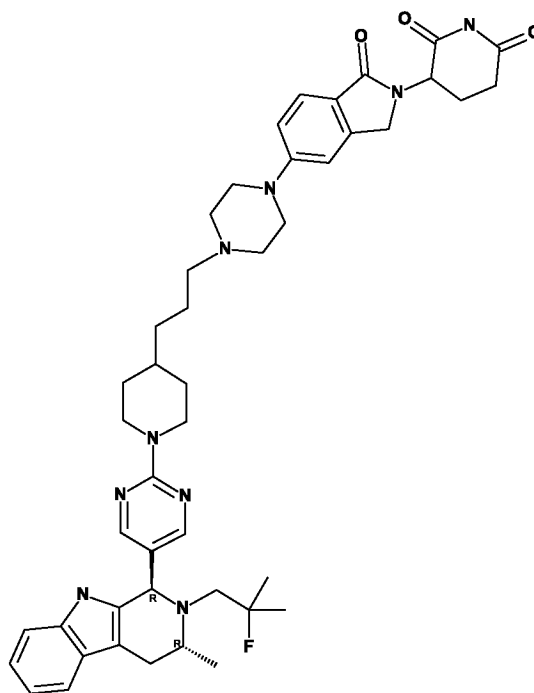
3-(Пиперидин-4-ил)пропан-1-ол (230 мг, 1,61 ммоль), DIPEA (0,70 мл, 4,02 ммоль) и (1R,3R)-1-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (500 мг, 1,34 ммоль) растворяли в DMF (3,8 мл) и запечатывали в пробирке для обработки микроволновым излучением. Реакционную смесь нагревали до 140°C в течение 30 минут в реакторе для микроволновой обработки. Реакционную смесь разбавляли метанолом (1 мл) и очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 мк, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 1% по объему NH₃OH (28-30% в H₂O)) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 62%) в виде светло-розовой пены; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30°C) 1,06 – 1,22 (5H, m), 1,24 – 1,37 (5H, m), 1,41 – 1,66 (7H, m), 1,76 (2H, d), 2,43 – 2,76 (4H, m), 2,84 (2H, t), 3,18 – 3,33 (1H, m), 3,64 (2H, q), 4,71 (2H, d), 4,97 (1H, s), 7,13 (2H, dtd), 7,27 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,81 (1H, s), 8,16 (2H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ 480,3.

Промежуточное соединение 8b: 3-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропаналь



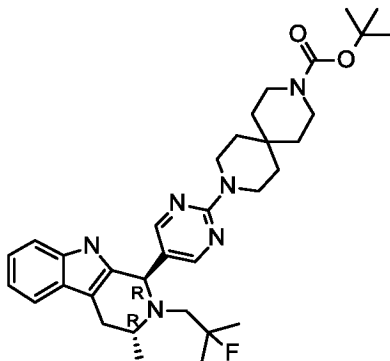
Комплекс SO_3 -пиридин (143 мг, 0,90 ммоль) добавляли к раствору 3-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-1-ола (215 мг, 0,45 ммоль) и триэтиламина (0,125 мл, 0,90 ммоль) в DCM (1 мл)-DMSO (1 мл) при 20°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и воды (20 мл), при этом слои разделяли. Органическую фазу промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали с помощью фазового сепаратора и выпаривали с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ 540,3$.

Пример 8: **3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)пропил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион**



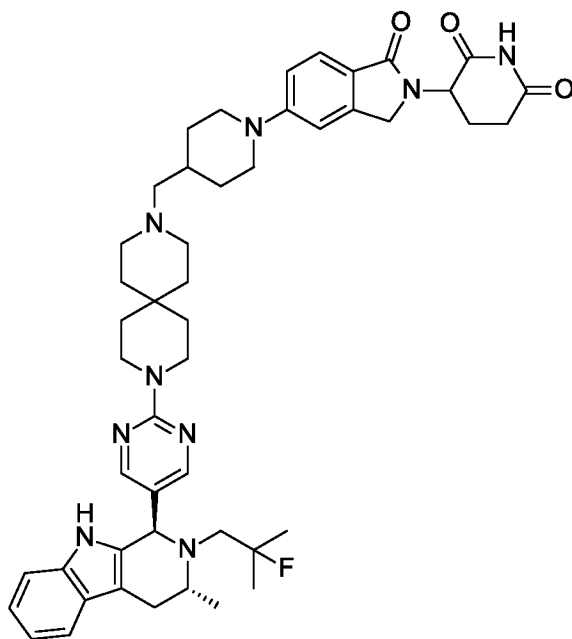
Раствор 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-НCl (185 мг, 0,46 ммоль), 3-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропаналя (200 мг, 0,42 ммоль) и ацетата натрия (103 мг, 1,26 ммоль) в DCM (2,8 мл) и MeOH (1,4 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере азота в течение 45 минут. Добавляли цианотригидроборат натрия (79 мг, 1,26 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли метанолом (2 мл), фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, 30 x 100 мм id, размер частиц 5 микрон) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиную кислоту) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие требуемое соединение, насыщали хлоридом натрия и экстрагировали с помощью хлороформа (3 x 30 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью фазового сепаратора и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 10% EtOH в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 18%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , 27°C) 1,12 (3H, d), 1,14 – 1,23 (2H, m), 1,26 – 1,36 (5H, m), 1,39 – 1,71 (6H, m), 1,79 (2H, d), 2,11 – 2,76 (12H, m), 2,77 – 2,98 (4H, m), 3,17 – 3,51 (5H, m), 4,28 (1H, d), 4,43 (1H, d), 4,74 (2H, d), 5,02 (1H, s), 5,21 (1H, dd), 6,90 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,11 – 7,16 (1H, m), 7,16 – 7,21 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,48 – 7,58 (1H, m), 7,68 – 7,83 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,20 (2H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 790,4.

Промежуточное соединение 9а: трет-бутил-9-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат



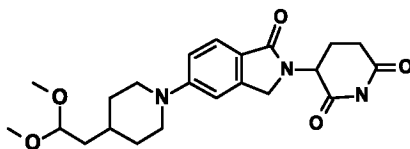
Гидрохлорид трет-Бутил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (0,772 г, 2,66 ммоль), (1R,3R)-1-(2-хлорпиримидин-5-ил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (0,9 г, 2,41 ммоль) и DIPEA (1,26 мл, 7,24 ммоль) перемешивали в DMF (10 мл) в атмосфере азота и смесь нагревали до 90°C в течение 3 часов. Смесь разделяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали, выпаривали, затем очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г, 74%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 30°C) 1,09 (3H, d), 1,29 (6H, d), 1,42 – 1,55 (17H, m), 2,44 – 2,63 (2H, m), 2,67 (2H, d), 3,25 (1H, s), 3,34 – 3,44 (4H, m), 3,68 – 3,84 (4H, m), 4,99 (1H, s), 7,10 (1H, td), 7,16 (1H, td), 7,26 – 7,3 (1H, m), 7,51 (1H, d), 7,84 (1H, s), 8,17 (2H, s); *масса/заряд*: ES- [M-H]- 589,1.

Пример 9: 3-(5-{4-[(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион



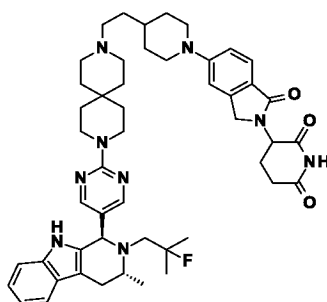
Муравьиную кислоту (40 мл) добавляли к трет-бутил-9-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилату (2,5 г, 4,23 ммоль) и 3-[5-[4-(дибутоксиметил)-1-пиперидил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диону (2,4 г, 4,45 ммоль) при 20°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 50 °C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, добавляли DCM (50 мл), повторно выпаривали до сухого состояния и растворяли в IPA (20 мл) и DCM (40 мл). Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2,7 г, 12,74 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (170 мл) и насыщенного раствора NaHCO₃ (170 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Остаток растворяли в DCM, абсорбировали на оксиде алюминия и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на функционализированном аминогруппами силикагеле, градиент элюирования от 0 до 2% MeOH в DCM. Фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (3,35 г, 95%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,08 (3H, d), 1,11 – 1,22 (2H, m), 1,28 (3H, d), 1,34 – 1,55 (11H, m), 1,77 (3H, d), 1,85 – 2,01 (1H, m), 2,15 (2H, d), 2,27 – 2,44 (5H, m), 2,44 – 2,49 (1H, m), 2,52 – 2,64 (3H, m), 2,67 – 2,98 (4H, m), 3,14 (1H, s), 3,63 – 3,75 (4H, m), 3,85 (2H, d), 4,20 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,92 (1H, s), 5,04 (1H, dd), 6,92 – 7,11 (4H, m), 7,28 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,50 (1H, d), 8,10 (2H, s), 10,71 (1H, s), 10,91 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ 830,5.

Промежуточное соединение 10a: 3-(5-(4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Pd-PEPPSI-IHep^{Cl} (0,602 г, 0,62 ммоль) добавляли к 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (4,0 г, 12 ммоль), карбонату цезия (12,1 г, 37,1 ммоль) и 4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидину (2,25 г, 13,0 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 105 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и последовательно промывали с помощью 5% раствора АсОН в воде (100 мл) и насыщенного солевого раствора (100 мл). Органический слой высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного темно-синего продукта. Неочищенный порошок растирали с EtOAc (30 мл) с получением твердого вещества, которое собирали путем фильтрации, промывали с помощью смеси EtOAc:простой эфир (1:1; 30 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,90 г, 76%) в виде серого порошка; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,25 (2H, qd), 1,49 (2H, t), 1,53 – 1,68 (1H, m), 1,76 (2H, d), 1,97 (1H, ddq), 2,29 – 2,43 (1H, m), 2,54 – 2,64 (1H, m), 2,75 – 2,85 (2H, m), 2,90 (1H, ddd), 3,23 (6H, s), 3,85 (2H, d), 4,20 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,48 (1H, t), 5,04 (1H, dd), 7,03 (2H, d), 7,45 – 7,54 (1H, m), 10,91 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 416,3.

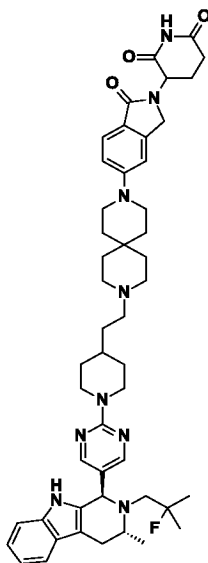
Пример 10: 3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Муравьиную кислоту (3 мл) добавляли к трет-бутил-9-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилату (60 мг, 0,10 ммоль) и 3-(5-(4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (50 мг, 0,12 ммоль) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 1 часа. Полученную смесь выпаривали до сухого состояния. Смесь повторно растворяли в DCM (2 мл) и IPA (1 мл) и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (60 мг, 0,28 ммоль) при 20°C. Полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут в атмосфере воздуха при к. т. Реакция не была завершена, и добавляли дополнительное количество триацетоксиборогидрида натрия (60 мг, 0,28 ммоль) и суспензию перемешивали при 20°C в течение дополнительных 30 минут. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), воды (10 мл) и нас. водн. раствора NaHCO₃ (10 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (DCM) (3 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, размер частиц силикагеля 5 мк, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 1% муравьиную кислоту) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие требуемое соединение, частично выпаривали с удалением MeCN, повышали основность с помощью нас. водн. раствора NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические части высушивали над MgSO₄ и выпаривали до сухого состояния с получением продукта, содержащего примеси. Твердое вещество дополнительно очищали посредством флэш-хроматографии на функционализированном аминогруппами силикагеле, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 40%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,08 (3H, d), 1,19 – 1,33 (5H, m), 1,33 – 1,56 (14H, m), 1,74 (2H, d), 1,91 – 1,99 (1H, m), 2,26 – 2,42 (7H, m), 2,44 – 2,48 (1H, m), 2,54 – 2,7 (3H, m), 2,71 – 2,85 (3H, m), 2,90 (1H, ddd), 3,14 (1H, s), 3,58 – 3,75 (4H, m), 3,85 (2H, d), 4,20 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,92 (1H, s), 5,04 (1H, dd), 6,94 – 7,09 (4H, m), 7,28 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,49 (1H, d), 8,10 (2H, s), 10,71 (1H, s), 10,92 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 844,6.

Пример 11: 3-(5-{9-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)этил]-3,9-

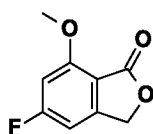
дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Взвесь 3-(1-оксо-5-(3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-НCl (392 мг, 0,91 ммоль), 2-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетальдегида (350 мг, 0,75 ммоль) в DCM (1 мл) и 2-пропаноле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 15 минут. Добавляли порциями триацетоксигидроборат натрия (480 мг, 2,26 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Реакционную смесь выпаривали, разбавляли с помощью DCM (20 мл) и воды (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора (20 мл). Органические вещества высушивали с помощью фазового сепаратора и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 мк, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиную кислоту) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие требуемое соединение, объединяли, выпаривали без нагревания с сокращением количества растворителя до минимума, повышали основность с помощью насыщенного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (4 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), высушивали с помощью фазового сепаратора и выпаривали без нагревания до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 7%) в виде светло-бежевого твердого вещества;

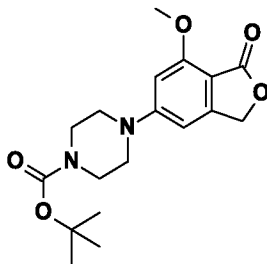
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 30°C) 1,10 (3H, d), 1,14 – 1,36 (7H, m), 1,41 – 1,67 (12H, m), 1,76 (2H, d), 2,00 (0H, s), 2,15 – 2,23 (1H, m), 2,25 – 2,46 (7H, m), 2,48 – 2,74 (4H, m), 2,76 – 3,01 (4H, m), 3,14 – 3,39 (5H, m), 4,24 (1H, d), 4,40 (1H, d), 4,70 (2H, d), 4,99 (1H, s), 5,19 (1H, dd), 5,30 (0H, s), 6,86 (1H, s), 6,97 (1H, dd), 7,11 (1H, td), 7,16 (1H, td), 7,26 – 7,29 (1H, m), 7,49 – 7,55 (1H, m), 7,56 – 7,67 (1H, m), 7,71 (1H, d), 7,76 – 8 (1H, m), 8,17 (2H, s), 8,30 (0H, s); *масса/заряд*: ES- $[\text{M}-\text{H}]^-$ 842,1.

Промежуточное соединение 12a: 5-фтор-7-метоксиизобензофуран-1(3H)-он



Ацетат палладия(II) (1,06 г, 4,7 ммоль) добавляли одной порцией к 4-фтор-2-метоксибензойной кислоте (8 г, 47 ммоль), дибромметану (10 мл, 143 ммоль) и двухосновному фосфату калия, (24,57 г, 141 ммоль) в диоксане (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 140°C в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (3,52 г, 41%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 24°C) 4,00 (3 H, s), 5,23 (2 H, s), 6,63 – 6,77 (2 H, m); *масса/заряд*: ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 183,1.

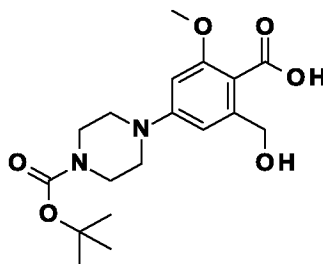
Промежуточное соединение 12b: трет-бутил-4-(7-метокси-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



трет-Бутилпиперазин-1-карбоксилат (4,65 г, 25,0 ммоль) добавляли к 5-фтор-7-метоксиизобензофуран-1(3H)-ону (3,5 г, 19 ммоль) в DMSO (30 мл). Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 50 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл), фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (3 x 25 мл), концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до

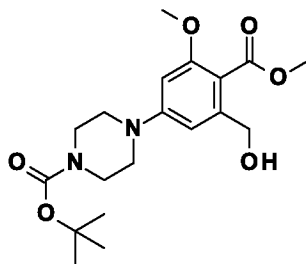
60% EtOAc в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (4,30 г, 64%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 24°C) 1,43 (9H, s), 3,36 – 3,52 (8H, m), 3,87 (3H, s), 5,13 (2H, s), 6,48 (1H, d), 6,57 (1H, d); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 349,1.

Промежуточное соединение 12с: 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-метоксибензойная кислота



Добавляли гидроксид натрия (0,046 г, 1,15 ммоль) к трет-бутил-4-(7-метокси-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперазин-1-карбоксилату (0,1 г, 0,29 ммоль) в MeOH (40 мл), THF (40 мл) и воде (40 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и последовательно промывали с помощью EtOAc (4 x 200 мл) и насыщенного солевого раствора (2 x 100 мл), органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (5,1 г, 97%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 24°C) 1,43 (9H, s), 3,10-3,28 (4H, m), 3,30-3,55 (4H, m), 3,76 (3H, s), 4,45 (2H, s), 5,11 (1H, s), 6,47 (1H, d), 6,66 (1H, d), 12,40 (1H, s); *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 367,1.

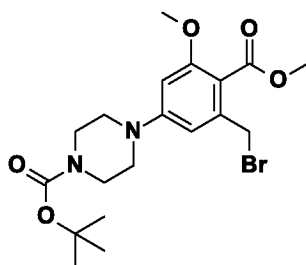
Промежуточное соединение 12d: трет-бутил-4-(3-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



Триметилсилилдиазометан (20,47 мл, 40,94 ммоль) добавляли по каплям к 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-(гидроксиметил)-6-метоксибензойной кислоте (5 г, 13,65 ммоль) в MeOH (40 мл) и EtOAc (40 мл) при -10°C. Полученный раствор

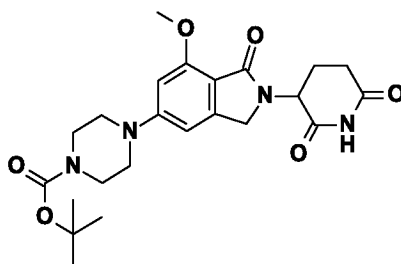
перемешивали при -10°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью воды (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 300 мл), органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 77%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 24°C) 1,43 (9H, s), 3,18-3,34 (4H, m), 3,36-3,55 (4H, m), 3,65-3,80 (6H, m), 4,32 (1H, s), 4,60 (2H, s), 6,54 (1H, d), 6,68 (1H, d); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 381,1.

Промежуточное соединение 12e: трет-бутил-4-(3-(бромметил)-5-метокси-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



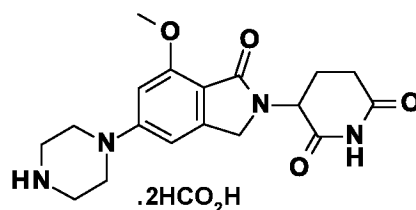
Трифенилфосфин (3,59 г, 13,7 ммоль) добавляли одной порцией к трет-бутил-4-(3-(гидроксиметил)-5-метокси-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилату (4,00 г, 10,5 ммоль) и тетрабромиду углерода (4,53 г, 13,7 ммоль) в THF (80 мл) при 25°C . Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 8% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 54%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 24°C) 1,43 (9H, s), 3,20-3,32 (4H, m), 3,41-3,48 (4H, m), 3,65-4,00 (6H, m), 4,60 (2H, s), 6,54 (1H, d), 6,68 (1H, d); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 443,0.

Промежуточное соединение 12f: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



DIPEA (2,95 мл, 16,9 ммоль) добавляли одной порцией к трет-бутил-4-(3-(бромметил)-5-метокси-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилату (2,5 г, 5,64 ммоль) и гидрохлориду 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,39 г, 8,46 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через бумагу из стекловолокна и осадок промывали с помощью THF (3 x 20 мл). Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (1,43 г, 55%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 24°C) 1,51 (9H, s), 2,11 – 2,25 (1H, m), 2,25 – 2,43 (1H, m), 2,74 – 2,96 (2H, m), 3,25–3,40 (4H, m), 3,60–3,72 (4H, m), 3,97 (3H, s), 4,23 (1H, d), 4,39 (1H, d), 5,10–5,22 (1H, m), 6,47 (1H, s), 6,55 (1H, s), 8,03 (1H, s); масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 459,1.

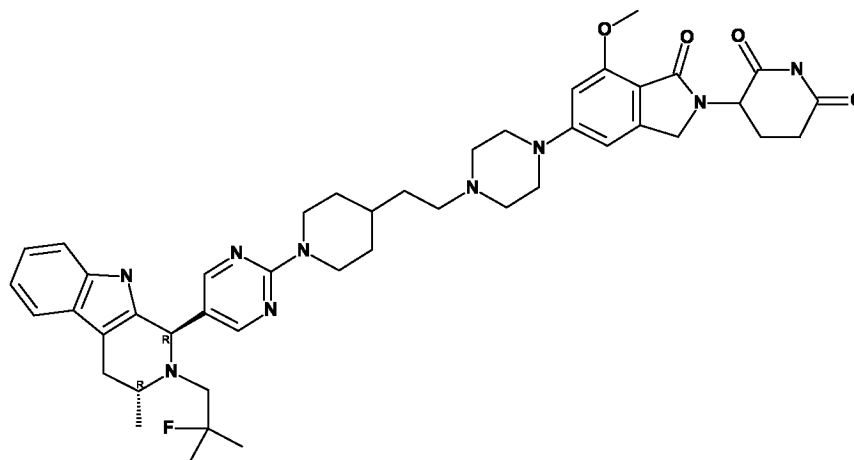
Промежуточное соединение 12g: двузамещенная соль муравьиной кислоты и 3-(7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



Муравьиную кислоту (1,43 г, 31,2 ммоль) добавляли к трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилату (1,43 г, 3,12 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью C18 флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 30% MeCN в воде (0,1% муравьиная кислота), с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, 97%) в виде черного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, 24°C) 1,85 – 1,99 (1H, m), 2,22 – 2,42 (1H, m), 2,51 – 2,65 (1H, m), 2,80 – 2,98 (1H, m), 3,10 – 3,26 (2H, m), 3,27 – 3,39 (1H, m), 3,40 – 3,57 (4H, m), 3,84 (3H, s), 4,06–4,18 (1H, m), 4,19 – 4,31 (1H, m), 4,91 – 5,03 (1H, m), 6,51–6,59 (1H, m), 6,61 – 6,69 (1H, m), 6,78 – 7,19 (4H, m), 8,19 (2H, d), 10,95 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ 359,1.

Пример 12: 3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-

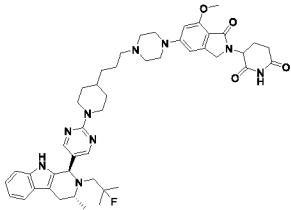
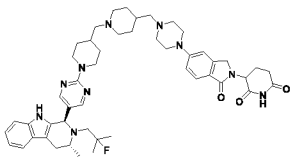
ил)этил|пиперазин-1-ил}-7-метокси-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион

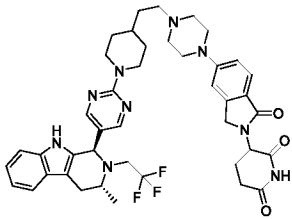
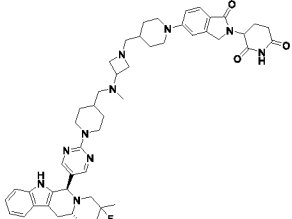


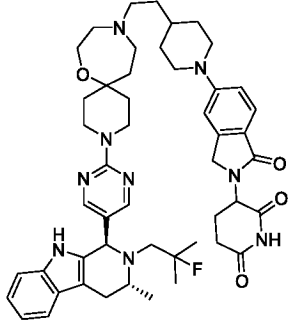
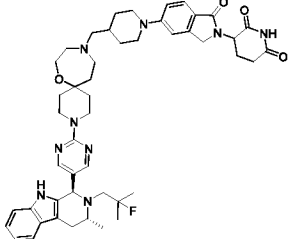
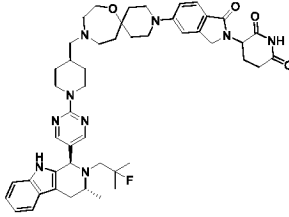
Раствор неочищенной двузамещенной соли муравьиной кислоты и 3-(7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (190 мг, 0,42 ммоль), 2-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетальдегида (100 мг, 0,22 ммоль) и ацетата натрия (53 мг, 0,65 ммоль) в DCM (1,4 мл), и MeOH (0,7 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов. Добавляли триацетоксигидроборат натрия (137 мг, 0,65 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью солевого раствора (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл). Объединенные органические вещества высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 мк, диаметр 30 мм, длина 100 мм), с применением смесей воды (содержащей по объему 1% NH₄OH (28-30% в H₂O)) и MeCN (градиент 50-95%) с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие требуемое соединение, выпаривали без нагревания, полученную смесь разбавляли с помощью солевого раствора (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические вещества пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 40%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,09 (5H, d), 1,28 (4H, d), 1,37 – 1,5 (5H, m), 1,60 (1H, s), 1,74 (2H, d), 1,86 – 1,97 (1H, m), 2,21 – 2,44 (5H, m), 2,54 – 2,98 (7H, m), 3,08 – 3,21 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,11 (1H, d), 4,23 (1H, d), 4,61 (2H, d), 4,85 – 5,02 (2H, m), 6,48 (1H, s), 6,60 (1H, s), 6,92 – 7,1 (2H, m),

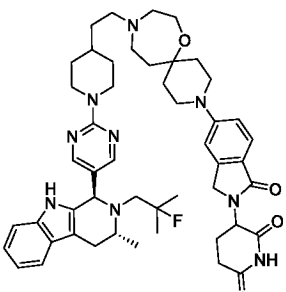
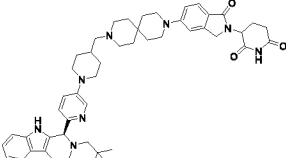
7,28 (1H, d), 7,44 (1H, d), 8,10 (2H, s), 10,71 (1H, s), 10,88 (1H, s), 6 протонов перекрыто пиками DMSO и/или воды; *масса/заряд*: ES+ [M+H]⁺ 806,4.

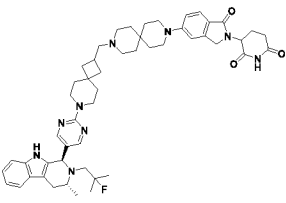
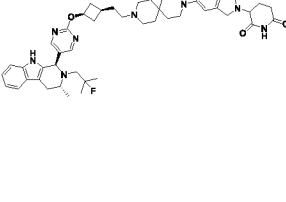
Примеры 13-41 (таблица ниже) получали с применением способов синтеза, аналогичных вышеописанным.

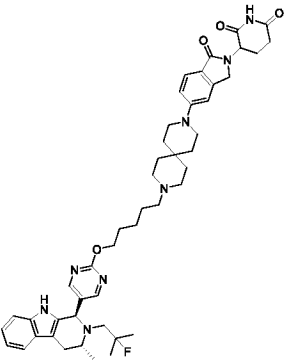
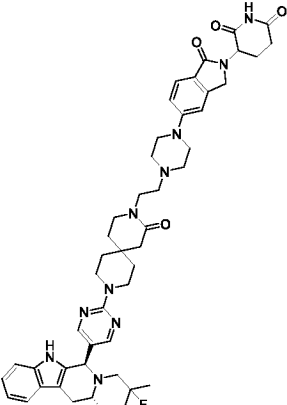
№ примера	Структура	Название	¹ H ЯМР	LCM S
13		3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)пропил]пиперазин-1-ил}-7-метокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,87 – 1,03 (2H, m), 1,08 (3H, d), 1,16 – 1,55 (12H, m), 1,68 (2H, d), 1,73 – 1,9 (2H, m), 1,9 – 2 (1H, m), 2,27 – 2,45 (5H, m), 2,56 – 2,96 (7H, m), 3,08 – 3,2 (1H, m), 3,23 (1H, d), 3,36 (1H, d), 3,55 (1H, s), 4,12 – 4,37 (2H, m), 4,41 (1H, s), 4,60 (2H, d), 4,91 (1H, s), 5,03 (1H, dd), 6,67 (2H, d), 6,91 – 7,02 (1H, m), 7,02 – 7,13 (1H, m), 7,27 (1H, d), 7,45 (2H, dd), 8,08 (2H, s), 10,70 (1H, s), 10,91 (1H, s), 2 x сигнала алифатических групп СН перекрыто пиками DMSO	<i>масса/заряд</i> : ES+ [M+H] ⁺ = 820,5
14		3-{5-[4-({1-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-1-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 30°C) 1,09 (3H, d), 1,11 – 1,34 (10H, m), 1,46 (3H, d), 1,67 – 1,94 (7H, m), 2,11 – 2,26 (5H, m), 2,26 – 2,42 (1H, m), 2,46 – 2,74 (7H, m), 2,74 – 2,98 (6H, m), 3,19 – 3,37 (4H, m), 4,25 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,71 (2H, d), 4,99 (1H, s), 5,19 (1H, dd), 6,87 (1H, s), 6,93 – 7,02 (1H, m), 7,07 – 7,19 (2H, m), 7,26 – 7,31 (1H, m), 7,51 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,77 – 7,98 (1H, m), 8,17 (2H, s)	<i>масса/заряд</i> : ES+ [M+H] ⁺ = 859,7

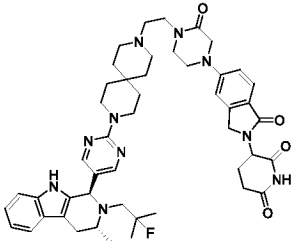
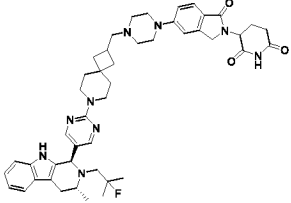
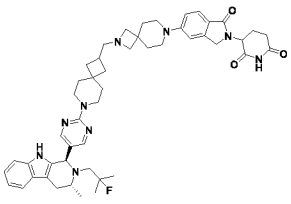
		оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дион		
15		3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO, 25°C) 1,01 – 1,16 (5H, m), 1,35 – 1,49 (2H, m), 1,52 – 1,67 (1H, m), 1,74 (2H, d), 1,91 – 2,03 (1H, m), 2,26 – 2,42 (3H, m), 2,46 – 2,49 (2H, m), 2,52 – 2,64 (3H, m), 2,66 – 2,78 (1H, m), 2,78 – 2,95 (3H, m), 2,94 – 3,14 (1H, m), 3,18 (2H, d), 3,23 – 3,32 (4H, m), 3,44 – 3,62 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,33 (1H, d), 4,62 (2H, d), 4,89 (1H, s), 4,99 – 5,11 (1H, m), 6,94 – 7,13 (4H, m), 7,29 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,48 – 7,57 (1H, m), 8,06 (2H, s), 10,74 (1H, s), 10,95 (1H, s)	масса /заряд (ES+), [M+H] ⁺ = 784,4
16		3-(5-{4-[(3-{[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил](метил)амино}азетидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO, 25°C) 0,84 – 1,01 (3H, m), 1,08 (3H, d), 1,13 – 1,32 (6H, m), 1,34 – 1,51 (5H, m), 1,69 – 1,74 (5H, m), 1,97 (6H, d), 2,26 – 2,49 (3H, m), 2,53 – 2,97 (12H, m), 3,13 (1H, s), 3,83 (2H, d), 4,18 (1H, d), 4,30 (1H, d), 4,60 (2H, d), 4,91 (1H, s), 4,99 – 5,08 (1H, m), 6,93 – 7,09 (4H, m), 7,27 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,48 (1H, d), 8,09 (2H, s), 10,73 (1H, s), 10,94 (1H, s)	масса /заряд (ES+), [M+H] ⁺ = 859,5

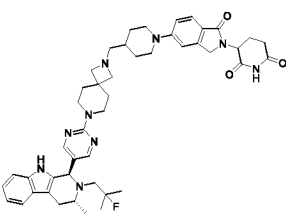
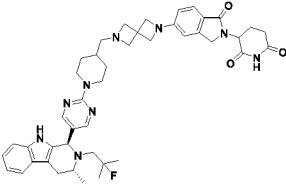
17		3-(5-{4-[2-(3-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-10-ил)этил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO, 26°C) 1,08 (3H, d), 1,13 – 1,57 (15H, m), 1,65 – 1,83 (6H, m), 1,91 – 2,01 (1H, m), 2,29 – 2,47 (4H, m), 2,57 – 2,69 (2H, m), 2,70 – 3,00 (4H, m), 3,07 – 3,28 (3H, m), 3,33 (3H, s), 3,57 – 3,65 (2H, m), 3,85 (2H, d), 4,13 – 4,39 (4H, m), 4,92 (1H, s), 4,98 – 5,10 (1H, m), 6,92 – 7,11 (4H, m), 7,28 (1H, d), 7,40 – 7,54 (2H, m), 8,09 (2H, s), 10,73 (1H, s), 10,94 (1H, s)	масса /заряд (ES+) , [M+H] ⁺ = 860,5
18		3-(5-{4-[(3-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-10-ил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO, 25°C) 1,05 – 1,49 (13H, m), 1,67 – 1,82 (7H, m), 1,88 – 2,02 (2H, m), 2,18 – 2,42 (4H, m), 2,53 – 2,70 (4H, m), 2,71 – 3,05 (5H, m), 3,09 – 3,19 (1H, m), 3,18 – 3,32 (3H, m), 3,59 – 3,65 (2H, m), 3,81 – 3,91 (2H, m), 4,13 – 4,38 (4H, m), 4,92 (1H, s), 4,99 – 5,11 (1H, m), 6,92 – 7,11 (4H, m), 7,28 (1H, d), 7,39 – 7,56 (2H, m), 8,10 (2H, s), 10,74 (1H, s), 10,95 (1H, s)	масса /заряд (ES+) , [M+H] ⁺ = 846,5
19		3-(5-{10-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-	¹ H (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,93 – 1,03 (2H, m), 1,09 (3H, d), 1,28 (3H, d), 1,42 (3H, d), 1,46 – 1,54 (2H, m), 1,67 – 1,86 (7H, m), 1,91 – 2,01 (1H, m), 2,18 – 2,25 (2H, m), 2,36 – 2,42 (1H, m), 2,54 – 2,65 (3H, m), 2,7 – 2,97 (4H, m), 3,09 – 3,22 (3H, m),	масса /заряд: ES+ [M+H] ⁺ = 846,5

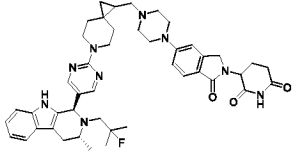
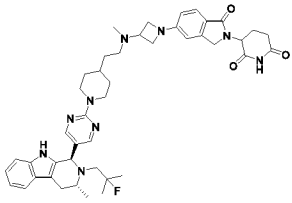
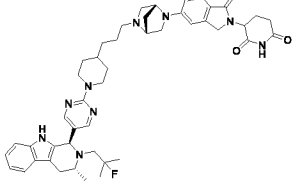
		2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-7-окса-3,10-диазаспиро[5.6]додекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	3,5 – 3,58 (2H, m), 3,59 – 3,65 (2H, m), 4,19 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,61 (2H, d), 4,91 (1H, s), 5,03 (1H, dd), 6,94 – 7,11 (4H, m), 7,27 (1H, d), 7,46 (2H, dd), 8,09 (2H, s), 10,70 (1H, s), 10,91 (1H, s), 5 протонов перекрыто DMSO и/или пиками воды	
20		3-(5-{10-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)этил]-7-окса-3,10-диазаспиро[5.6]додекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 30°C) 1,10 (3H, d), 1,13 – 1,25 (3H, m), 1,30 (3H, d), 1,46 (7H, d), 1,71 – 1,79 (2H, m), 1,81 – 1,91 (4H, m), 2,15 – 2,23 (1H, m), 2,25 – 2,39 (1H, m), 2,43 – 2,73 (10H, m), 2,75 – 2,94 (4H, m), 3,19 – 3,32 (3H, m), 3,47 – 3,56 (2H, m), 3,66 – 3,73 (2H, m), 4,23 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,65 – 4,74 (2H, m), 4,99 (1H, s), 5,18 (1H, dd), 6,83 – 6,89 (1H, m), 6,94 – 7 (1H, m), 7,08 – 7,13 (1H, m), 7,14 – 7,19 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,48 – 7,54 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,88 (1H, s), 8,17 (2H, s)	масса /заряд: ES+ [M+H] ⁺ = 860,6
21		3-(5-{9-[(1-{6-[(1S,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиридин-3-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 30°C) 1,19 – 1,44 (9H, m), 1,51 – 1,72 (11H, m), 1,86 (2H, d), 2,11 – 2,45 (8H, m), 2,54 – 2,99 (8H, m), 3,22 – 3,34 (4H, m), 3,32 – 3,48 (1H, m), 3,57 – 3,71 (2H, m), 4,23 (1H, d), 4,40 (1H, d), 5,03 (1H, s), 5,18 (1H, dd), 6,86 (1H, s), 6,97 (1H, dd), 7,05 (1H, td), 7,11 (1H, td), 7,19 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,51 (1H, s)	масса /заряд: ES+ [M+H] ⁺ = 829,6

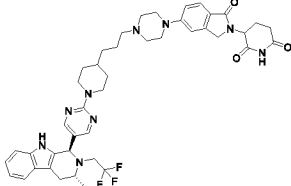
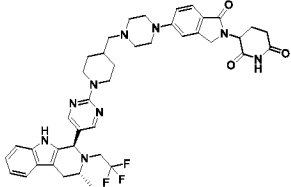
22		3-(5-{9-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO, 23°C) 1,08 (3H, d), 1,18 – 1,64 (22H, m), 1,88 – 2,00 (3H, m), 2,31 – 2,47 (7H, m), 2,55 – 2,70 (3H, m), 2,74 – 3,00 (2H, m), 3,13 (1H, s), 3,25 – 3,35 (4H, m), 3,55 – 3,73 (4H, m), 4,19 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,91 (1H, s), 4,98 – 5,11 (1H, m), 6,92 – 7,11 (4H, m), 7,27 (1H, d), 7,39 – 7,54 (2H, m), 8,08 (2H, s), 10,74 (1H, s), 10,95 (1H, s)	масса /заряд (ES+) , [M+H] ⁺ = 870,6
23		3-[5-(9-{2-[(1S,3r)-3-(5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}окси)циклобутил)этил}-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO, 26°C) 1,09 (3H, d), 1,18 – 1,29 (3H, m), 1,31 – 1,36 (2H, m), 1,38 – 1,42 (1H, m), 1,44 – 1,54 (9H, m), 1,56 – 1,76 (4H, m), 1,82 – 2,01 (2H, m), 2,25 – 2,38 (3H, m), 2,36 – 2,47 (6H, m), 2,52 – 2,58 (6H, m), 2,59 – 3,11 (3H, m), 4,14 – 4,38 (2H, m), 4,87 – 5,13 (3H, m), 6,94 – 7,13 (4H, m), 7,30 (1H, d), 7,41 – 7,54 (2H, m), 8,24 (1H, s), 8,34 (2H, s), 10,80 (1H, s), 10,94 (1H, s)	масса /заряд (ES+) , [M+H] ⁺ = 831,5

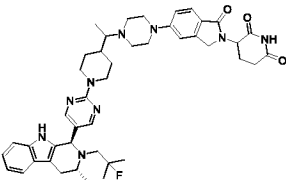
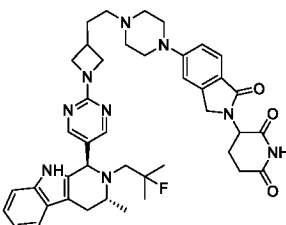
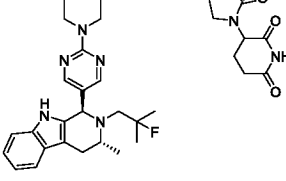
24		3-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 30°C) 1,11 (3H, d), 1,31 (3H, d), 1,42 – 1,74 (14H, m), 1,82 (2H, p), 2,18 (1H, dtd), 2,25 – 2,47 (7H, m), 2,5 – 2,74 (4H, m), 2,75 – 2,94 (2H, m), 3,1 – 3,23 (1H, m), 3,25 – 3,35 (4H, m), 4,24 (1H, d), 4,33 (2H, t), 4,39 (1H, d), 5,1 – 5,24 (2H, m), 6,85 (1H, d), 6,97 (1H, dd), 7,13 (1H, td), 7,19 (1H, td), 7,28 – 7,37 (2H, m), 7,54 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,9 – 8,07 (1H, m), 8,38 (2H, s)	масса /заряд: ES+ [M+H] ⁺ = 819,5
25		3-(5-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,08 (3H, d), 1,28 (3H, d), 1,34 – 1,51 (7H, m), 1,73 (2H, t), 1,87 – 2,01 (1H, m), 2,19 (2H, s), 2,3 – 2,42 (2H, m), 2,41 – 2,49 (4H, m), 2,54 – 2,66 (5H, m), 2,68 – 2,81 (1H, m), 2,83 – 2,97 (1H, m), 3,14 (1H, s), 3,21 – 3,28 (4H, m), 3,36 (2H, t), 3,45 (2H, t), 3,65 – 3,82 (4H, m), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 4,91 (1H, s), 5,04 (1H, dd), 6,95 – 7,02 (1H, m), 7,02 – 7,09 (3H, m), 7,27 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,10 (2H, s), 10,70 (1H, s), 10,92 (1H, s)	масса /заряд: ES+ [M+H] ⁺ = 859,6

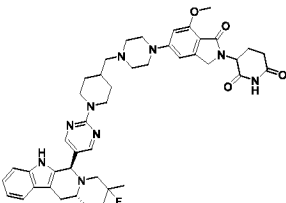
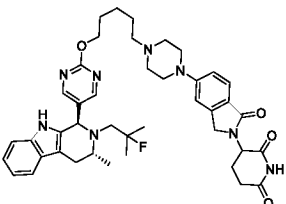
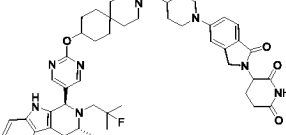
26		3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этил]-3-оксопиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,08 (3H, d), 1,28 (4H, d), 1,51 - 1,32 (m, 11H), 1,87 - 2,02 (1H, m), 2,28 - 2,41 (5H, m), 2,46 (3H, t), 2,54 - 2,65 (2H, m), 2,75 (1H, dd), 2,82 - 2,94 (1H, m), 3,15 (1H, s), 3,47 (2H, t), 3,51 - 3,57 (2H, m), 3,61 (2H, d), 3,65 - 3,73 (4H, m), 3,92 (2H, s), 4,23 (1H, d), 4,33 (1H, d), 4,91 (1H, s), 5,02 (1H, dd), 6,92 - 7,01 (1H, m), 7 - 7,08 (3H, m), 7,28 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,55 (1H, d), 8,09 (2H, s), 10,71 (1H, s), 10,90 (1H, s).	масса /заряд: ES+ [M+H] ⁺ = 859,7
27		3-(5-{4-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 30°C) 1,10 (3H, d), 1,40 - 1,25 (6H, m), 1,58 - 1,74 (8H, m), 2,17 - 2,27 (3H, m), 2,34 (1H, dd), 2,47 - 2,73 (4H, m), 2,74 - 2,98 (4H, m), 3 - 3,13 (3H, m), 3,18 - 3,3 (1H, m), 3,62 - 3,88 (8H, m), 4,24 - 4,46 (2H, m), 5,00 (1H, s), 5,18 (1H, dd), 6,88 - 6,92 (1H, m), 6,97 - 7,02 (1H, m), 7,08 - 7,19 (2H, m), 7,27 - 7,3 (1H, m), 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,86 (1H, s), 8,18 (2H, s)	масса /заряд: ES+ [M+H] ⁺ = 803,0
28		3-(5-{2-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO, 23°C) 1,08 (3H, d), 1,24 - 1,48 (10H, m), 1,48 - 1,60 (2H, m), 1,71 - 1,77 (3H, m), 1,82 - 2,00 (3H, m), 2,19 - 2,40 (2H, m), 2,41 - 2,49 (4H, m), 2,56 - 2,69 (2H, m), 2,71 - 3,03 (6H, m), 3,09 - 3,16 (1H, m), 3,24 - 3,30 (4H, m), 3,54 - 3,74 (4H, m), 4,11 - 4,40 (2H, m), 4,91	масса /заряд: д (ES+), [M+H] ⁺ = 842,5

		нан-2-ил]метил]-2,7- дiazаспиро[3.5] нонан-7-ил}-1- оксо-1,3- дигидро-2Н- изоиндол-2- ил]пиперидин- 2,6-дион	(1H, s), 4,98 – 5,10 (1H, m), 6,92 – 7,11 (4H, m), 7,23 – 7,32 (1H, m), 7,39 – 7,54 (2H, m), 8,08 (2H, s), 10,74 (1H, s), 10,96 (1H, s)	
29		3-(5-{4-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 30°C) 1,08 (3H, d), 1,23 – 1,52 (8H, m), 1,65-1,85 (2H, m), 1,97 (2H, d), 2,04 – 2,22 (4H, m), 2,24 – 2,39 (1H, m), 2,46 – 2,7 (4H, m), 2,75 – 2,92 (4H, m), 3,02 (2H, d), 3,10-3,25 (1H, m), 3,45 – 3,59 (2H, m), 3,63 – 3,85 (6H, m), 4,17 – 4,4 (4H, m), 5,01 (1H, s), 5,13 (1H, dd), 6,82 (1H, s), 6,90 (1H, d), 7,10-7,25 (2H, m), 7,30 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 8,17 (2H, s), 8,22 – 8,28 (1H, m), 8,28 – 8,34 (1H, m), 12,72 (1H, s); соль муравьиной кислоты	масса /заряд: ES+ [M+H]]+ = 802,5
30		3-(5-{6-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил]метил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃ , 26°C) 1,08 – 1,39 (6H, m), 1,49 (3H, d), 1,64 (2H, d), 1,78 (2H, d), 2,15 – 2,45 (5H, m), 2,49 – 2,70 (4H, m), 2,73 – 2,91 (4H, m), 3,26 (1H, s), 3,48 (4H, s), 4,03 (4H, s), 4,23 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,72 (2H, d), 5,00 (1H, s), 5,13 – 5,25 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,40 – 6,50 (1H, m), 7,07 – 7,23 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,69 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,18 (2H, s), 8,43 (1H, s)	масса /заряд д (ES+), [M+H]]+ = 774,4

31		3-(5-{4-[(6-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 30°C) 0,50 - 0,64 (1H, m), 0,78 - 0,92 (1H, m), 1,08 (3H, d), 1,19 - 1,52 (10H, m), 1,59 - 1,74 (2H, m), 2,06 - 2,35 (2H, m), 2,46 - 2,71 (4H, m), 2,75-3,00 (3H, m), 3,00-3,50 (6H, m), 3,52-3,60 (5H, m), 4,14 - 4,4 (4H, m), 5,00 (1H, s), 5,04 - 5,17 (1H, m), 6,73 - 6,96 (2H, m), 7,03 - 7,18 (2H, m), 7,27 - 7,35 (1H, m), 7,50 (1H, d), 7,57 - 7,71 (1H, m), 8,17 (2H, s), 8,27 - 8,44 (1H, m), 8,60 - 8,78 (1H, m)	масса /заря δ: ES+ [M+H]]+ = 789,0
32		3-[5-(3-{2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)этил}(метил)амино}азетидин-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 30°C) 1,09 (3H, d), 1,14 - 1,35 (6H, m), 1,39 - 1,51 (5H, m), 1,75 (2H, d), 2,14 - 2,23 (4H, m), 2,23 - 2,42 (3H, m), 2,47 - 2,74 (4H, m), 2,75 - 2,98 (4H, m), 3,18 - 3,34 (1H, m), 3,42 (1H, p), 3,75 (2H, t), 4,03 (2H, t), 4,22 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,70 (2H, d), 4,99 (1H, s), 5,17 (1H, dd), 6,38 (1H, s), 6,46 (1H, dd), 7,11 (1H, td), 7,16 (1H, td), 7,25 - 7,32 (1H, m), 7,48 - 7,54 (1H, m), 7,61 - 7,72 (2H, m), 7,79 - 8,00 (1H, m), 8,17 (2H, s)	масса /заря δ: ES+ [M+H]]+ = 776,5
33		3-(5-{(1R,4R)-5-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)этил}(метил)амино}азетидин-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,87 - 1,03 (2H, m), 1,08 (3H, d), 1,16 - 1,55 (12H, m), 1,68 (2H, d), 1,73 - 1,9 (2H, m), 1,9 - 2,0 (1H, m), 2,27 - 2,45 (5H, m), 2,56 - 2,96 (7H, m), 3,08 - 3,2 (1H, m), 3,23 (1H, d), 3,36 (1H, d), 3,55 (1H, s), 4,12 - 4,37 (2H, m), 4,41 (1H, s), 4,60 (2H, d), 4,91 (1H, s), 5,03	масса /заря δ: ES+ [M+H]]+ = 802,4

		ил}пиперидин-4-ил)пропил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	(1H, dd), 6,67 (2H, d), 6,91 – 7,02 (1H, m), 7,02 – 7,13 (1H, m), 7,27 (1H, d), 7,45 (2H, dd), 8,08 (2H, s), 10,70 (1H, s), 10,91 (1H, s)	
34		3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)пропил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,87 – 1,09 (2H, m), 1,13 (3H, d), 1,19 – 1,3 (3H, m), 1,41 – 1,62 (3H, m), 1,66 – 1,8 (2H, m), 1,89 – 2,04 (1H, m), 2,21 – 2,45 (4H, m), 2,55 – 2,79 (4H, m), 2,79 – 2,98 (3H, m), 2,98 – 3,14 (1H, m), 3,14 – 3,22 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,44 – 3,65 (1H, m), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 4,64 (2H, d), 4,88 (1H, s), 5,04 (1H, dd), 6,93 – 7,03 (1H, m), 7,03 – 7,12 (3H, m), 7,29 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,06 (2H, s), 10,71 (1H, s), 10,92 (1H, s), 2 x сигнала алифатических групп СН перекрыты пиками DMSO или пиками воды	масса /заряд: ES+ [M+H] ⁺ = 798,5
35		3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,93 – 1,08 (2H, m), 1,13 (3H, d), 1,23 (1H, d), 1,72 – 2,02 (4H, m), 2,20 (2H, d), 2,27 – 2,44 (2H, m), 2,52 – 2,77 (5H, m), 2,8 – 2,97 (3H, m), 2,97 – 3,24 (2H, m), 3,45 – 3,66 (1H, m), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 4,64 (2H, d), 4,89 (1H, s), 5,05 (1H, dd), 6,88 – 7,03 (1H, m), 7,03 – 7,16 (3H, m), 7,29 (1H, d), 7,49 (2H, dd), 8,07 (2H, s), 10,71 (1H, s), 10,92 (1H, s), 4 x протона перекрыто пиками DMSO и/или воды	масса /заряд: ES+ [M+H] ⁺ = 770,4

36		3-(5-{4-[1-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,91 (3H, d), 0,97 – 1,06 (2H, m), 1,08 (3H, d), 1,22 – 1,32 (4H, m), 1,41 (3H, d), 1,57 – 1,77 (2H, m), 1,91 – 2,01 (1H, m), 2,07 (1H, s), 2,19 – 2,48 (6H, m), 2,52 – 2,96 (8H, m), 3,08 – 3,28 (4H, m), 4,20 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,65 (2H, s), 4,91 (1H, s), 5,04 (1H, dd), 6,93 – 7 (1H, m), 7,01 – 7,09 (3H, m), 7,27 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,51 (1H, d), 8,09 (2H, s), 10,70 (1H, s), 10,91 (1H, s)	масса /заряд: д: ES+ [M+H] ⁺ = 776,5
37		3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиридин-2-ил}азетидин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 30°C) 1,09 (3H, d), 1,26-1,32 (4H, m), 1,46 (3H, d), 1,89 (2H, q), 2,20 (1H, ddq), 2,25 – 2,38 (1H, m), 2,38 – 2,45 (2H, m), 2,53 (1H, dd), 2,57 – 2,63 (4H, m), 2,65 (1H, s), 2,69 (1H, d), 2,78 (1H, dd), 2,84 (1H, dd), 2,90 (1H, ddd), 3,24 (1H, s), 3,29 – 3,34 (4H, m), 3,75 – 3,81 (2H, m), 4,2 – 4,28 (3H, m), 4,41 (1H, d), 5,00 (1H, s), 5,19 (1H, dd), 6,87 (1H, s), 6,98 (1H, dd), 7,11 (1H, td), 7,16 (1H, td), 7,28 (1H, d), 7,42 – 7,55 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,86 (1H, s), 8,20 (2H, s).	масса /заряд: д: ES+ [M+H] ⁺ = 748,4
38		3-[5-(4-{3-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,09 (3H, d), 1,28 (3H, d), 1,41 (5H, m), 1,63 – 1,76 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,91 – 2,03 (1H, m), 2,28 – 2,44 (4H, m), 2,55 (4H, m), 2,55 – 2,59 (1H, m), 2,59 – 2,71 (3H, m), 2,72 – 2,83 (1H, m), 2,84 – 2,97 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,27 (3H, d)	масса /заряд: д: ES+ [M+H] ⁺ = 806,4

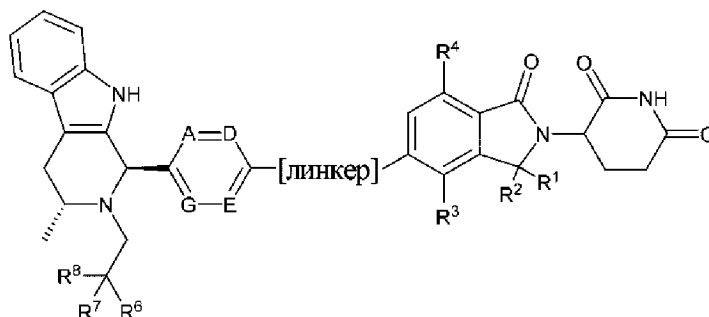
		ил}пиперидин-4-ил)окси]пропил}пиперазин-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион	m), 3,32 – 3,41 (2H, m), 3,51 (3H, m), 4,1 – 4,37 (4H, m), 4,92 (1H, s), 5,04 (1H, dd), 6,94 – 7,02 (1H, m), 7,02 – 7,11 (3H, m), 7,28 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,11 (2H, s), 10,71 (1H, s), 10,92 (1H, s)	
39		3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-7-метокси-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 26°С) 0,82 – 1,14 (6H, m), 1,20 – 1,35 (4H, m), 1,41 (3H, d), 1,74 – 1,96 (4H, m), 2,18 (2H, d), 2,24 – 2,39 (1H, m), 2,49 – 2,51 (4H, m), 2,53 – 2,72 (2H, m), 2,67 – 2,96 (4H, m), 3,14 (1H, s), 3,30-3,34 (4H, m), 3,83 (3H, s), 4,10 (1H, d), 4,23 (1H, d), 4,63 (2H, d), 4,86 – 5,11 (2H, m), 6,45 – 6,50 (1H, m), 6,60 (1H, s), 6,93 – 7,01 (1H, m), 7,01 – 7,09 (1H, m), 7,27 (1H, d), 7,43 (1H, d), 8,10 (2H, s), 10,72 (1H, s), 10,89 (1H, s)	масса /заряд (ES+) , [M+H] ⁺ = 792,5
40		3-(5-{4-[5-({5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}окси)пентил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 30°С) 1,10 (3H, d), 1,2 – 1,37 (9H, m), 1,41 – 1,57 (2H, m), 1,75 – 1,97 (3H, m), 2,11 – 2,38 (2H, m), 2,51 – 2,73 (4H, m), 2,77 – 3,02 (4H, m), 3,1 – 3,35 (4H, m), 3,58 – 3,72 (3H, m), 4,16 – 4,43 (4H, m), 5,07 – 5,2 (2H, m), 6,83 – 6,98 (2H, m), 7,04 – 7,18 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,67 (1H, d), 8,38 (2H, s), 8,48 – 8,77 (2H, m)	масса /заряд: ES+ [M+H] ⁺ = 751,4
41		3-[5-(4-{[9-({5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}окси)пентил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ , 30°С) 1,11 (3H, d), 1,22 – 1,38 (5H, m), 1,41 – 1,8 (14H, m), 1,82 – 1,94	масса /заряд: ES+

		3-метил- 2,3,4,9- тетрагидро-1H- бета-карболин- 1- ил]пиримидин- 2-ил}окси)-3- азаспиро[5.5]ун декан-3- ил]метил}пипе ридин-1-ил)-1- оксо-1,3- дигидро-2H- изоиндол-2- ил]пиперидин- 2,6-дион	(4H, m), 2,15 – 2,23 (3H, m), 2,24 – 2,41 (5H, m), 2,49 – 2,73 (4H, m), 2,76 – 2,96 (4H, m), 3,1 – 3,24 (1H, m), 3,82 (2H, d), 4,23 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,88 – 5,05 (1H, m), 5,1 – 5,23 (2H, m), 6,86 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 7,13 (1H, td), 7,19 (1H, td), 7,32 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,36 (2H, s)	[M+H]]+ = 845,6
--	--	--	---	------------------------

Вышеизложенное описание иллюстративных вариантов осуществления предназначено только для ознакомления других специалистов в данной области техники с описанием, созданным авторами настоящего изобретения, его принципами и его практическим применением, таким образом, чтобы другие специалисты в данной области техники смогли легко адаптировать и применить данное описание в его многочисленных формах, поскольку они могут лучше всего подходить для потребностей конкретного применения. Данное описание и его конкретные примеры, иллюстрирующие варианты осуществления данного описания, предназначены только для иллюстративных целей. Следовательно, данное описание не ограничено иллюстративными вариантами осуществления, описанными в данном описании, и его можно модифицировать различными способами. Кроме того, следует понимать, что различные признаки данного описания, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также можно комбинировать с образованием одного варианта осуществления. И наоборот, различные признаки данного описания, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также можно комбинировать с образованием их подкомбинаций.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I),



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A и G независимо представляют собой CR⁵ или N;

D и E независимо представляют собой CH или N;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H;

или R¹ и R² вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбонил;

R³ представляет собой H или OMe;

R⁴ представляет собой H или OMe;

R⁵ независимо выбран из H, F, Cl, CN, Me или OMe;

R⁶ представляет собой H, Me или F;

R⁷ представляет собой H, Me или F;

или R⁶ и R⁷, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или оксетанильное кольцо;

R⁸ представляет собой H, Me, F, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, CH₂CN, CH₂OMe, CH₂OH, C(O)OH, C(O)OMe или SO₂Me;

линкер представляет собой необязательно замещенный связывающий фрагмент, содержащий разветвленную или неразветвленную, циклизованную или нециклизованную, насыщенную или ненасыщенную цепь длиной от 6 до 15 атомов углерода, где от 1 до 6 атомов углерода необязательно замещены гетероатомом, независимо выбранным из O, N и S.

2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где линкер представляет собой C_{3-14} алкиленовую цепь, где от одного до четырех звеньев $-CH_2-$ в алкиленовой цепи могут быть необязательно независимо заменены группой, выбранной из $-O-$, $-NH-$, $-NMe-$, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где линкер представляет собой C_{3-14} алкиленовую цепь, где от одного до четырех звеньев $-CH_2-$ в алкиленовой цепи необязательно заменены группой, независимо выбранной из $-O-$, $-NMe-$, циклоалкила и гетероциклоалкила.

4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где линкер представлен фрагментом $-X-[W]_p-Het^1-$, где:

X выбран из группы, состоящей из $-Het^2-C_{1-6}$ алкилен-, $-C(O)-Het^2-C_{1-6}$ алкилен-, $-Het^2-C(O)-C_{1-6}$ алкилен-, $-C_{1-6}$ алкенилен-, $-O-Het^2-C_{1-6}$ алкилен-, $-C_{1-6}$ алкилен- и $-O-Cус-C_{1-6}$ алкилена, где одно или два звена $-CH_2-$ в алкиленовой цепи независимо заменены $-O-$, $-NH-$ или $-NMe-$;

W выбран из $-Het^3-C_{1-6}$ алкилен-;

Het^1 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Het^2 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Het^3 представляет собой азотсодержащую моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу;

Cус представляет собой C_{3-6} циклоалкил;

p равняется 0 или 1;

где гетероциклоалкил является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой оксо.

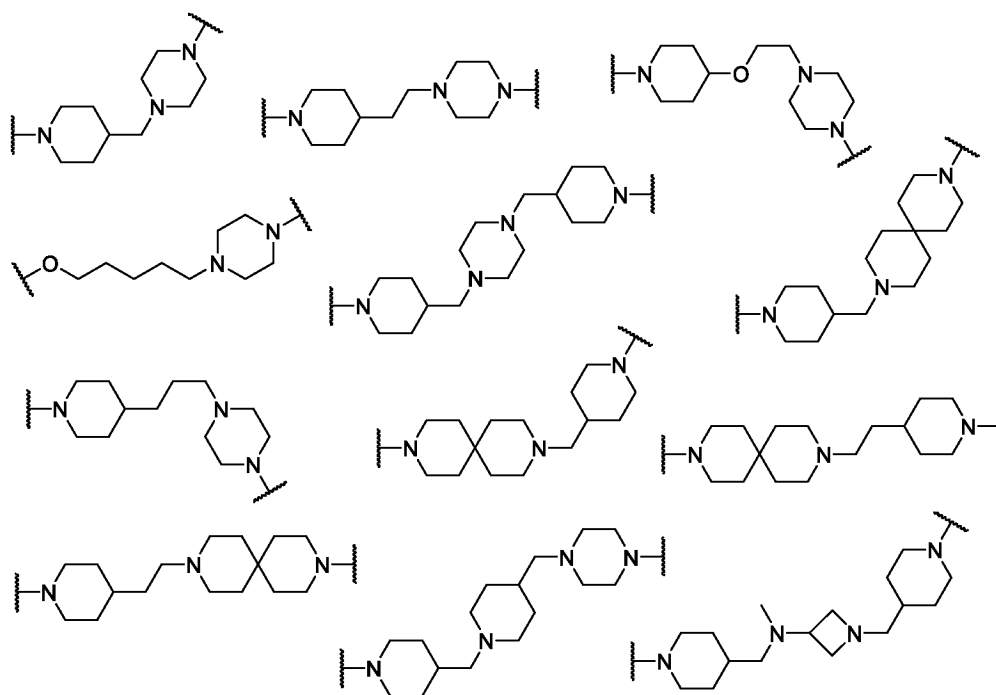
5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где Het^1 выбран из группы, состоящей из пиперидин-1-ила, пиперазин-1-ила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ила, 7-окса-3,10-diazаспиро[5.6]додекан-3-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2,7-diazаспиро[3.5]нонан-7-ила, 2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ила, азетидин-1-ила и 2,5-diazабицикло[2.2.1]гептан-2-ила.

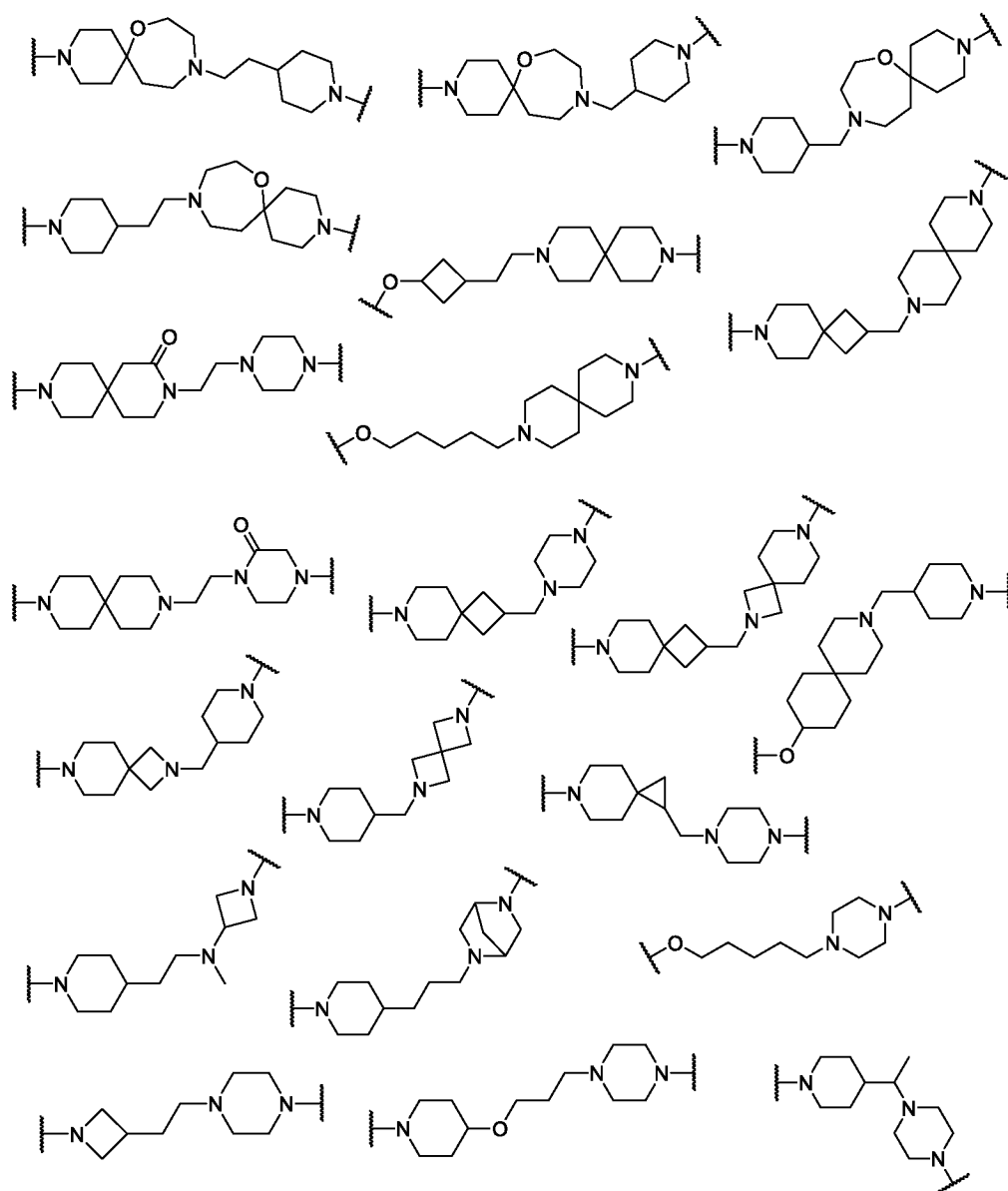
6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4 или п. 5, где Het² выбран из группы, состоящей из пиперидин-4-ила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ила, 7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-10-ила, 7-азаспиро[3.5]нонан-2-ила, 2-оксо-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ила, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ила, 6-азаспиро[2.5]октан-1-ила, азетидин-3-ила и 3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ила.

7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 4-6, где Het³ выбран из группы, состоящей из пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила и азетидин-1-ила.

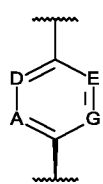
8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 4-7, где Суs представляет собой циклобутил.

9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где линкер выбран из группы, состоящей из:

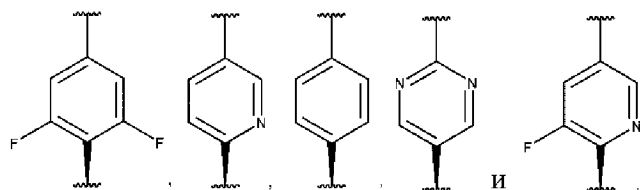




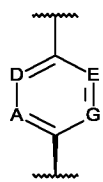
10. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где фрагмент



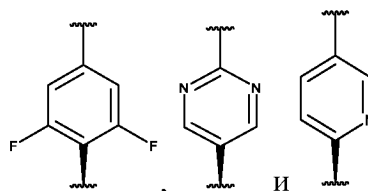
выбран из группы, состоящей из



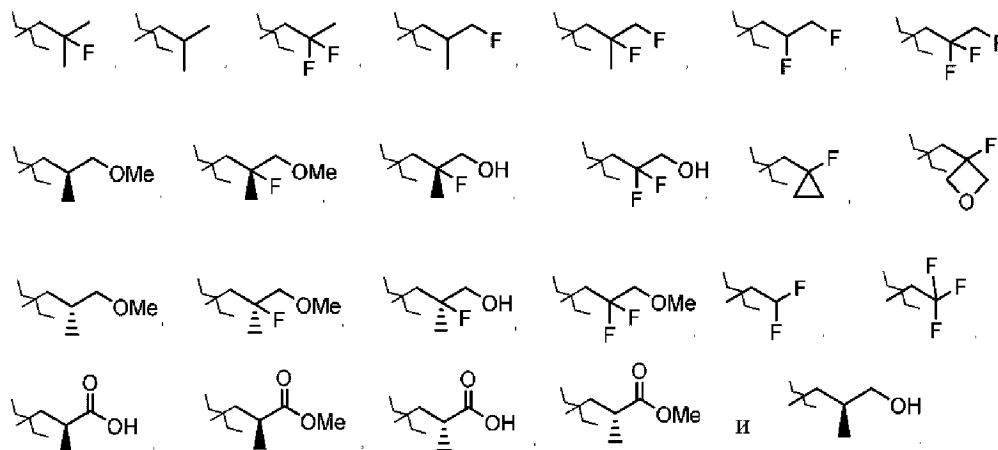
11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где фрагмент



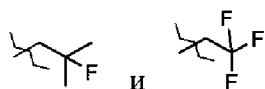
выбран из группы, состоящей из



12. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где группа $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ выбрана из группы, состоящей из:



13. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где группа $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ выбрана из группы, состоящей из:



14. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где R^3 и R^4 одновременно представляют собой H, или один из R^3 или R^4 представляет собой OMe, а другой представляет собой H.

15. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой H.

16. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

3-[5-[4-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диола;

3-[5-[4-[2-[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]этил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дио́на;

форма́та 2-[2,6-диоксо-3-пиперидил]-5-[4-[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-дио́на;

3-[5-[4-[2-[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]окси]этил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дио́на;

3-[5-[4-[5-[3,5-дифтор-4-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]фенокси]пентил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дио́на;

3-{5-[4-({4-[(1-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил} метил)пиперидин-1-ил]-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-{9-[(1-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)пропил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-{4-[(9-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-{9-[2-(1-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)этил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}-7-метокси-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дио́на;

3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)пропил]пиперазин-1-ил}-7-метокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-{5-[4-({1-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперидин-4-ил} метил)пиперазин-1-ил]-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил} пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(3-{[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил](метил)амино}азетидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[2-(3-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-10-ил)этил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(3-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-10-ил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{10-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{10-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил} пиперидин-4-ил)этил]-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{9-[(1-{6-[(1S,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиридин-3-ил} пиперидин-4-ил)метил]-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{9-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-[5-(9-{2-[(1S,3r)-3-({5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}окси)циклобутил)этил]-3,9-

диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{9-[5-{(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}окси)пентил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[2-(9-{5-{(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-2-оксо-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[2-(9-{5-{(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этил]-3-оксопиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(7-{5-{(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{2-[(7-{5-{(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(7-{5-{(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{6-[(1-{5-{(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(6-{5-{(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-[5-(3-{[2-(1-{5-{(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)этил](метил)амино}азетидин-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{(1R,4R)-5-[3-(1-{5-{(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)пропил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)пропил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[1-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}азетидин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-[5-(4-{3-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)окси]пропил}пиперазин-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-7-метокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-{4-[5-[(5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}окси)пентил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона и

3-[5-(4-{[9-[(5-[(1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболин-1-ил]пиримидин-2-ил}окси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил]метил}пиперидин-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из предыдущих пунктов и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

18. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16 для применения в терапии.

19. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16 для применения в лечении рака.

20. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.
21. Способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, где способ предусматривает введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16.
22. Соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 19-21, где рак выбран из рака молочной железы, эндометрия, яичника и шейки матки.