

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202291720** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2022.12.30

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)  
*A61K 31/444* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.12.18

---

(54) **СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ДЕГРАДАЦИИ  
АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА**

---

(31) 62/950,815; 63/032,473; 63/089,497

(32) 2019.12.19; 2020.05.29; 2020.10.08

(33) US

(86) PCT/US2020/066021

(87) WO 2021/127443 2021.06.24

(71) Заявитель:

АРВИНАС ОПЕРЭЙШНЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Крю Эндрю П., Дун Ханьцин,  
Снайдер Лоуренс Б., Ван Цзин (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Изобретение относится к соединениям, их получению и применению таких соединений в лечении рака предстательной железы, в том числе метастатического и/или кастрационно-резистентного рака предстательной железы, у субъектов, нуждающихся в этом.

**A1**

**202291720**

**202291720**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574737EA/071

### СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ДЕГРАДАЦИИ АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА

перекрестная ссылка на родственные заявки

[01] Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество согласно заявке на патент США № 63/089 497, поданной 8 октября 2020 года, заявке на патент США № 63/032 473, поданной 29 мая 2020 года, заявке на патент США № 62/950 815, поданной 19 декабря 2019 года, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

включение перечня последовательностей посредством ссылки

[02] Содержание текстового файла, названного «ARVN-007\_001WO\_SeqList\_ST25», который создан 16 декабря 2020 года и размер которого составляет 9 КБ, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

[03] В настоящем изобретении представлены соединения на основе имида, предусматривающие содержащие его бифункциональные соединения, и связанные с ними способы применения. Бифункциональные соединения применяют в качестве модуляторов целенаправленного убиквитинирования, в частности в отношении ряда полипептидов и других белков, которые разрушаются и/или иным образом подавляются с помощью бифункциональных соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Предпосылки изобретения

[04] Большинство низкомолекулярных лекарственных средств связывают ферменты или рецепторы в плотных и четко определенных «карманах». С другой стороны, общеизвестно, что осуществить целенаправленное воздействие на белок-белковые взаимодействия с применением малых молекул сложно из-за их больших поверхностей контакта и участия мелких бороздок или плоских поверхностей соприкосновения. Убиквитинлигазы E3 (из которых сотни известны у людей) придают субстратную специфичность убиквитинированию и, следовательно, являются привлекательными терапевтическими мишенями. Разработка лигандов лигаз E3 оказалась сложной, частично из-за того факта, что они должны нарушать белок-белковые взаимодействия. Однако недавние разработки позволили получить специфические лиганды, которые связываются с этими лигазами.

[05] Одна убиквитинлигаза E3 с терапевтическим потенциалом представляет собой цереблон. Цереблон представляет собой белок, который у людей кодируется геном CRBN. Талидомид и его аналоги, например, помалидомид и леналидомид, известны как связывающие цереблон. Такие средства связываются с цереблоном, изменяя специфичность комплекса, что индуцирует убиквитинирование и разрушение факторов транскрипции, необходимых для роста множественной миеломы. Действительно, более

высокую экспрессию цереблona связывали с увеличением эффективности лекарственных средств на основе имида в лечении множественной миеломы.

[06] Андрогеновый рецептор (AR) принадлежит к семейству ядерных гормональных рецепторов, которое активируется андрогенами, такими как тестостерон и дигидротестостерон (Pharmacol. Rev. 2006, 58(4), 782-97; Vitam. Horn. 1999, 55:309-52.). В отсутствие андрогенов AR связывается белком теплового шока 90 (Hsp90) в цитозоле. Если андроген связывает AR, его конформация изменяется с высвобождением AR из Hsp90 и обнажением сигнала ядерной локализации (NLS). Последнее позволяет AR переместиться в ядро, где AR действует как фактор транскрипции, способствующий экспрессии генов, ответственных за мужские половые признаки (Endocr. Rev. 1987, 8(1):1-28; Mol. Endocrinol. 2002, 16(10), 2181-7). Дефицит AR приводит к синдрому нечувствительности к андрогенам, ранее называемому тестикулярной феминизацией.

[07] Хотя AR отвечает за развитие мужских половых признаков, он также является хорошо подтвержденным онкогеном при определенных формах видов рака, в том числе видов рака предстательной железы (Endocr. Rev. 2004, 25(2), 276-308). Обычно измеряемым геном-мишенью активности AR является секретируемый белок простат-специфический антиген (PSA). В настоящее время схема лечения рака предстательной железы включает подавление оси андроген-AR посредством двух способов. Первый подход основан на снижении уровня андрогенов, в то время как вторая стратегия направлена на подавление функции AR (Nat. Rev. Drug Discovery, 2013, 12, 823-824). Несмотря на разработку эффективных средств таргетной терапии, у большинства пациентов развивается резистентность и заболевание прогрессирует. Альтернативный подход к лечению рака предстательной железы включает устранение белка AR.

[08] Поскольку AR представляет собой критический фактор онкогенеза при многих формах видов рака предстательной железы, его устранение должно привести к терапевтически благоприятному ответу. В данной области техники все еще существует потребность в эффективных средствах лечения заболеваний, в частности, рака, рака предстательной железы и болезни Кеннеди.

[09] Однако неспецифичное действие и невозможность нацеливаться на определенные классы белков и модулировать их в целом, например, факторы транскрипции, остаются препятствиями для разработки эффективных противораковых средств. Как таковые, низкомолекулярные терапевтические средства, которые улучшают или усиливают субстратную специфичность цереблona и, в то же время, являются «модифицируемыми» так, чтобы можно было нацеливаться на широкий диапазон классов белков и осуществлять их модуляцию со специфичностью, были бы особо применимы в качестве средства для терапии.

#### Краткое описание

[010] В настоящем изобретении описаны бифункциональные соединения, функция которых состоит в рекрутировании эндогенных белков к убиквитинлигазе E3 для разрушения, и способы их применения. В частности, в настоящем изобретении

представлены бифункциональные или химерные соединения, осуществляющие целенаправленное воздействие посредством протеолиза, которые находят использование в качестве модуляторов целенаправленного убиквитинирования разнообразных полипептидов и других белков, которые затем разрушаются и/или иным образом подавляются с помощью бифункциональных соединений, описанных в данном документе. Преимущество соединений, представленных в данном документе, состоит в том, что возможен широкий спектр фармакологических активностей, согласующийся с разрушением/подавлением полипептидов-мишеней из практически любого класса или семейства белков. Кроме того, в описании представлены способы применения эффективного количества соединений, описанных в данном документе, для лечения или облегчения болезненного состояния, такого как рак, например, множественная миелома или рак предстательной железы.

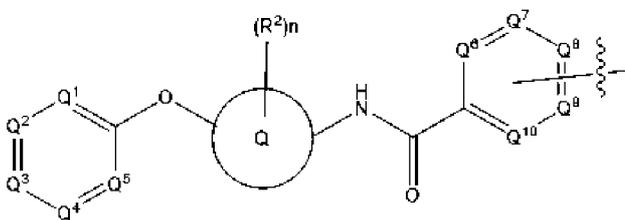
[011] В одном аспекте в настоящей заявке представлено бифункциональное соединение, характеризующееся структурой

ABM-L-CLM,

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или изотопное производное,

где

(a) ABM представляет собой фрагмент, связывающийся с андрогеновым рецептором (AR), характеризующийся структурой



где

каждый из Q1, Q2, Q3, Q4 и Q5 независимо представляет собой CR1 или N;



представляет собой 4-6-членный циклоалкил, C6-C10арил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 4-6-членный гетероарил, где гетероциклоалкил или гетероарил содержит 0-4 гетероатома;

каждый из Q6, Q7, Q8, Q9 и Q10 независимо представляет собой CR3 или N;

каждый R1 независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-Сбалкокси, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена;

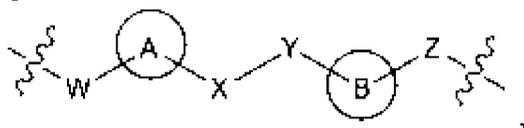
каждый R2 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-Сбалкокси, где алкил или алкоксигруппа необязательно

замещены одним или более атомами галогена;

каждый R3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного H, линейного или разветвленного C1-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-Сбалкоксии, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

(b) L представляет собой химический линкерный фрагмент, характеризующийся структурой



где

ABM связан с W, и CLM связан с Z; или

ABM связан с Z, и CLM связан с W;

W отсутствует или представляет собой  $\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}$ ;



представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероцикл или спиробициклический гетероциклоалкил, где каждое кольцо в спиробицикле является 4-7-членным;

X представляет собой -CH2- или отсутствует;

Y представляет собой -NR6-, -O- или отсутствует;



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл;

Z представляет собой -C(R7)2-, -NR7-, -O- или отсутствует;

R6 представляет собой H, линейный или разветвленный C1-балкил, линейный или

разветвленный C1-балкоксии-C1-балкил или  $\text{---}(\text{CH}_2)_p\text{---O---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$ , где  $\text{---}$  указывает на связь с

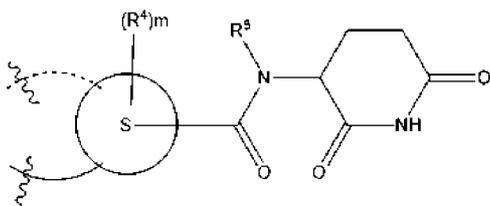
Y, и  $\text{---}$  указывает на связь с ;

каждый R7 независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного или разветвленного C1-балкила и линейного или разветвленного C1-балкоксии;

p равняется 1, 2, 3 или 4; и

q равняется 1, 2, 3, 4 или 5;

(c) CLM представляет собой фрагмент, связывающийся с цереблон-содержащей убиквитинлигазой E3, характеризующийся структурой



где



представляет собой С6-С10арил, 4-7-членный гетероарил или мостиковый бициклический циклоалкил;



указывает на присоединение линкерного фрагмента L к кольцу S с помощью одной или двух ковалентных связей;

каждый R4 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкокси, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена;

R5 представляет собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный С1-Сбалкил или необязательно замещенный линейный или разветвленный С1-Сбалкокси, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена;

и

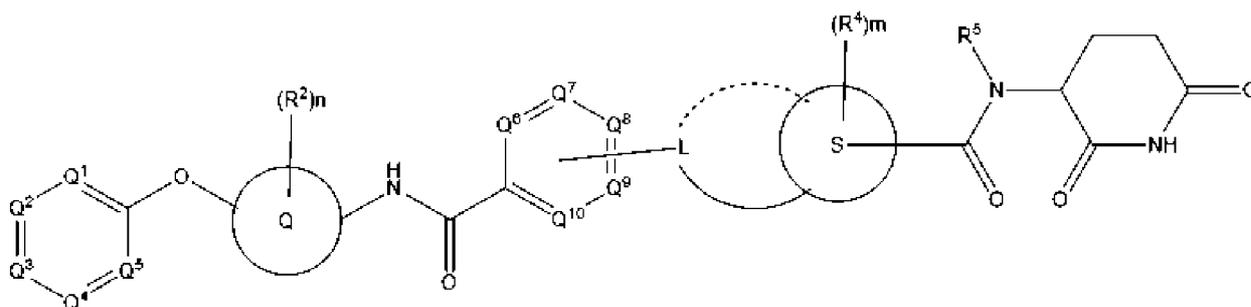
m равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

[012] В некоторых вариантах осуществления, если  представляет собой

пиридил,  представляет собой тетраметилциклобутил, Q2 представляет собой CR1, и Q4 представляет собой CR1, тогда R1 не представляет собой хлор.

[013] В некоторых вариантах осуществления дополнительно предусмотрено, что соединение не представляет собой N-(4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)-6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид.

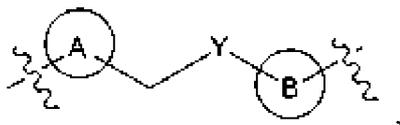
[014] В другом аспекте в настоящей заявке представлено бифункциональное соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (I),



(I),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или изотопное производное.

[015] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



где



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл;

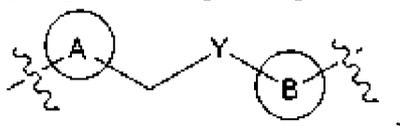
Y представляет собой -NR<sub>6</sub>-, -O- или отсутствует;

R<sub>6</sub> представляет собой H, линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-алкил или линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-алкокси; и



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл.

[016] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



где



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл;

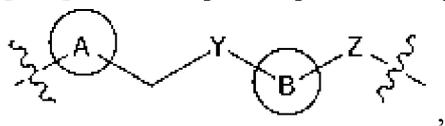
Y представляет собой -NR<sub>6</sub>- или -O-;

R<sub>6</sub> представляет собой H, линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-алкил или линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-алкокси; и



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл.

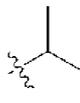
[017] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



где

(A) представляет собой пиперидинил или морфолинил;

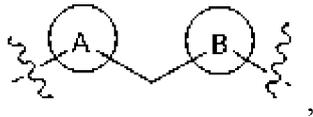
Y представляет собой -NR<sub>6</sub>- или -O-;

R<sub>6</sub> представляет собой  или  ;

(B) представляет собой циклобутил; и

Z представляет собой -O-.

[018] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



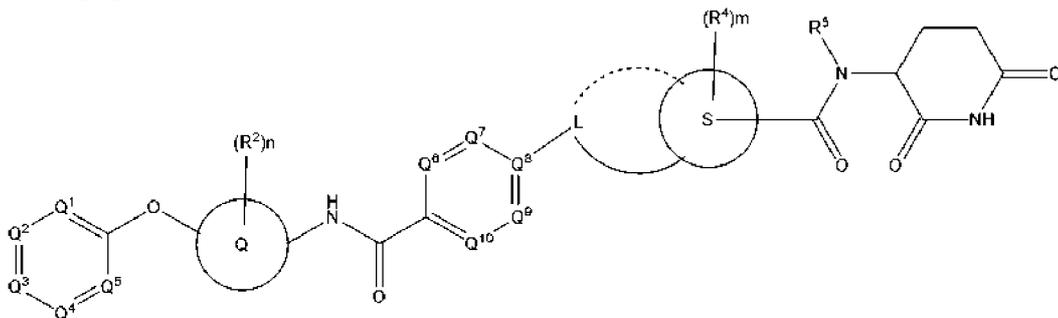
где

(A) представляет собой пиперидинил или морфолинил; и

(B) представляет собой пиперазинил.

[019] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой пиперидинил.

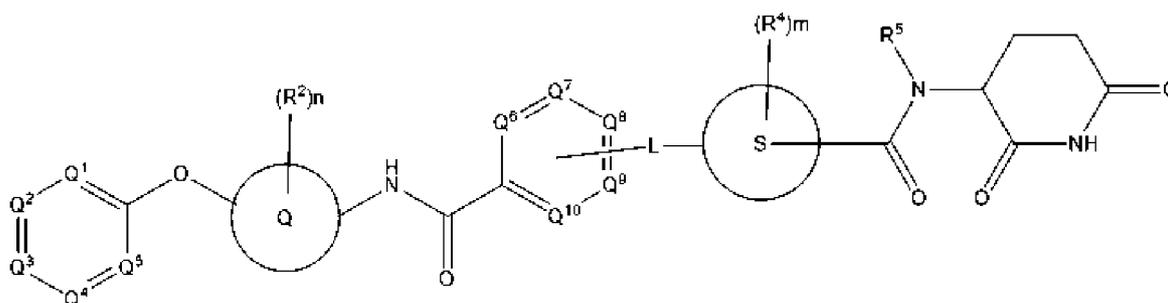
[020] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Ib),



(Ib),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или изотопное производное.

[021] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Ic),



(Ic),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или изотопное производное.

[022] В некоторых вариантах осуществления каждый из Q1-Q5 представляет собой CR1.

[023] В некоторых вариантах осуществления строго 1 из Q1-Q5 представляет собой N.

[024] В некоторых вариантах осуществления строго 2 из Q1-Q5 представляют собой N.

[025] В некоторых вариантах осуществления строго 3 из Q1-Q5 представляют собой N.

[026] В некоторых вариантах осуществления каждый из Q6-Q10 представляет собой CR3.

[027] В некоторых вариантах осуществления строго 1 из Q6-Q10 представляет собой N.

[028] В некоторых вариантах осуществления строго 2 из Q6-Q10 представляют собой N.

[029] В некоторых вариантах осуществления строго 3 из Q6-Q10 представляют собой N.

[030] В некоторых вариантах осуществления Q1 представляет собой CH, Q2 представляет собой C(CH<sub>3</sub>), Q3 представляет собой C(CN), Q4 представляет собой C(CH<sub>3</sub>) и Q5 представляет собой CH.

[031] В некоторых вариантах осуществления Q1 представляет собой CH, Q2 представляет собой C(OCH<sub>3</sub>), Q3 представляет собой C(CN), Q4 представляет собой CH и Q5 представляет собой CH.

[032] В некоторых вариантах осуществления Q1 представляет собой CH, Q2 представляет собой C(Cl), Q3 представляет собой C(CN), Q4 представляет собой CH и Q5 представляет собой CH.

[033] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой 4-6-членный циклоалкил.

[034] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой циклобутил

или циклогексил.

[035] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой циклобутил.

[036] В некоторых вариантах осуществления  $n$  равняется 4.

[037] В некоторых вариантах осуществления каждый R2 представляет собой метил.

[038] В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой циклогексил.

[039] В некоторых вариантах осуществления  $n$  равняется 0.

[040] В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой линейный или разветвленный C1-Сбалкил.

[041] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил.

[042] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил.

[043] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой пиридинил.

[044] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой пиридазинил.

[045] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой пиримидинил.

[046] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой пиразинил.

[047] В некоторых вариантах осуществления каждый R4 независимо выбран из группы, состоящей из F, метокси, этокси, метила и этила.

[048] В некоторых вариантах осуществления каждый R4 независимо выбран из группы, состоящей из F, метокси и метила.

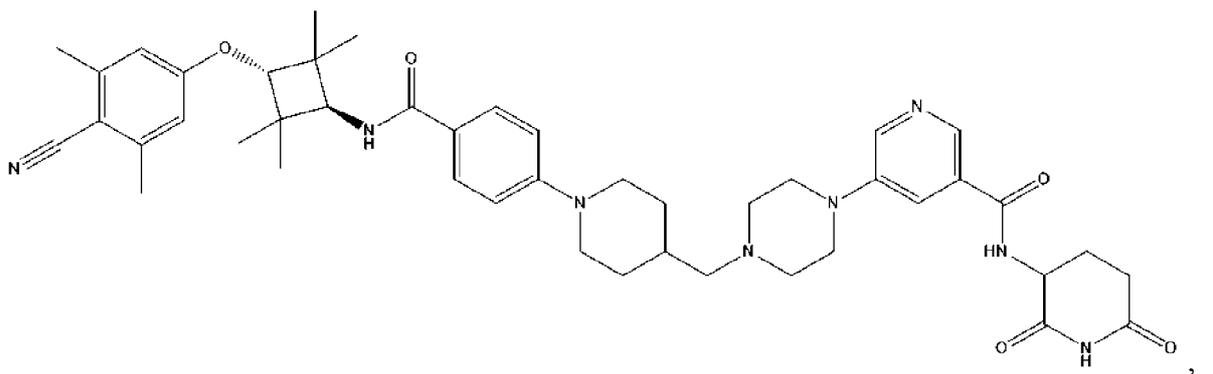
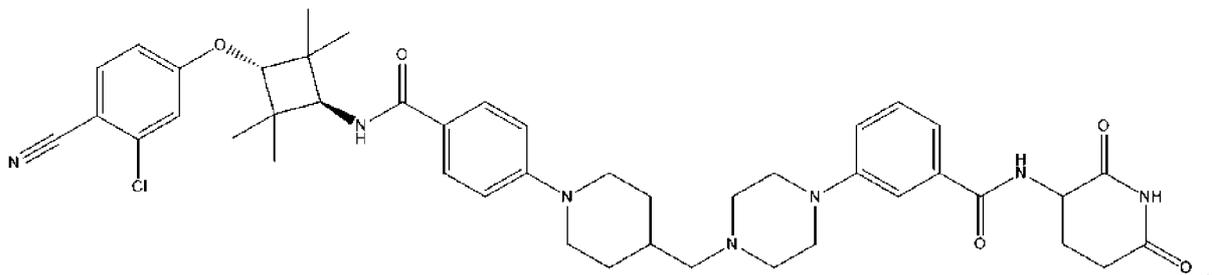
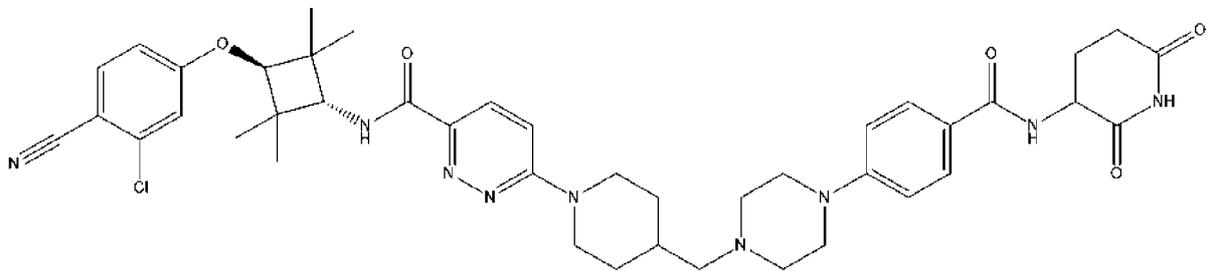
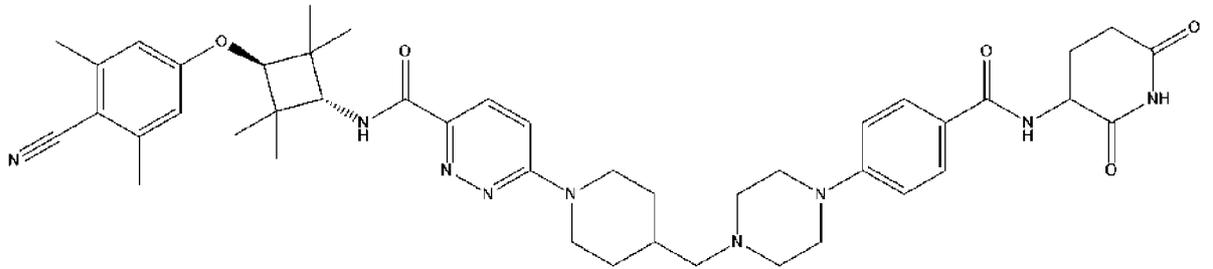
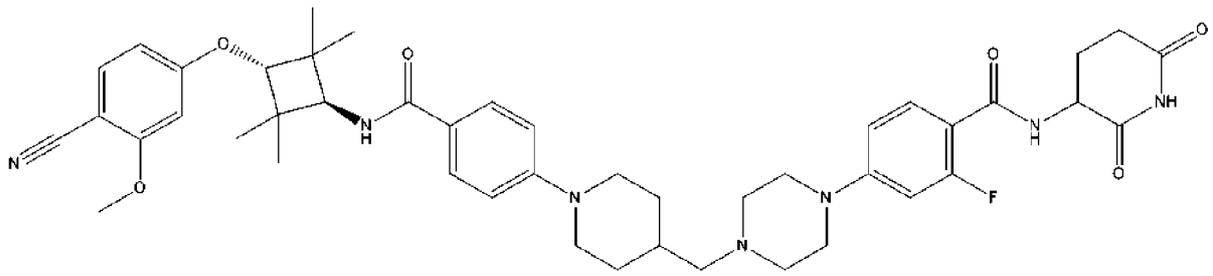
[049] В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 0, 1 или 2.

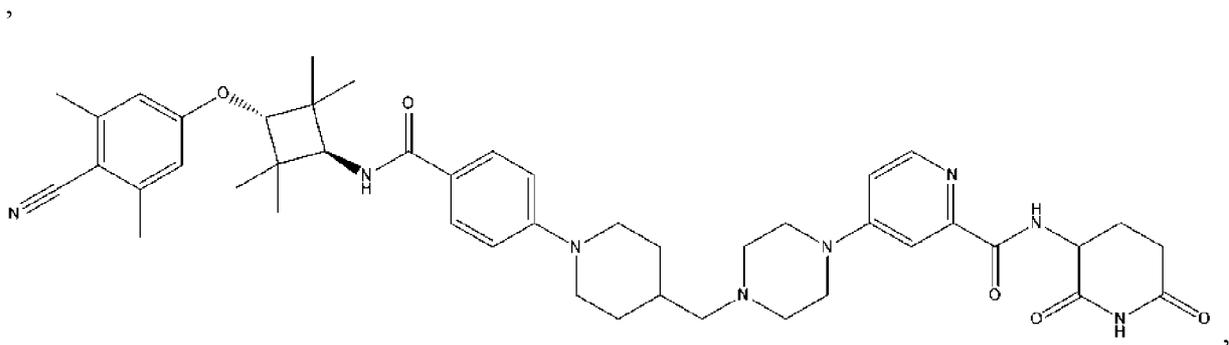
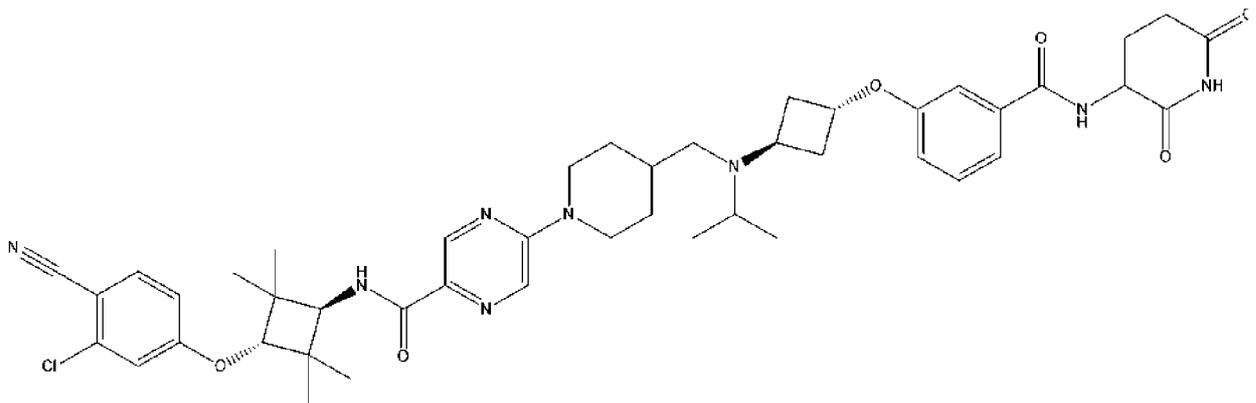
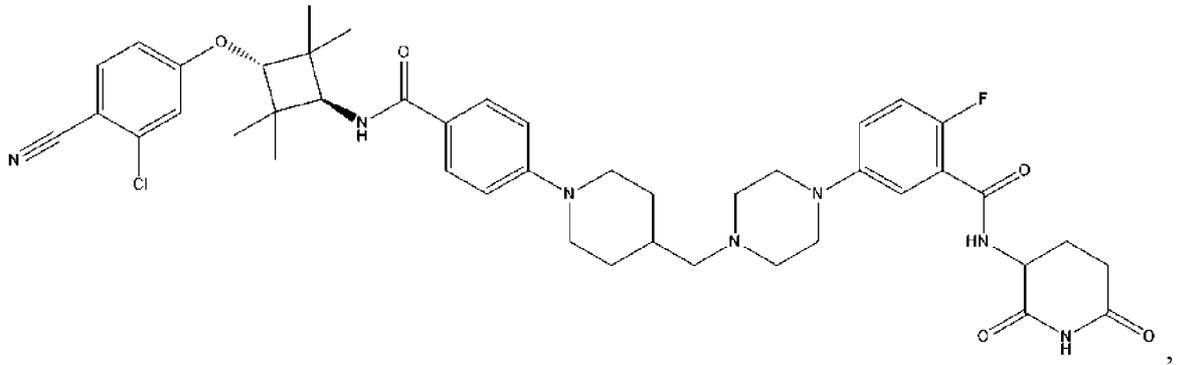
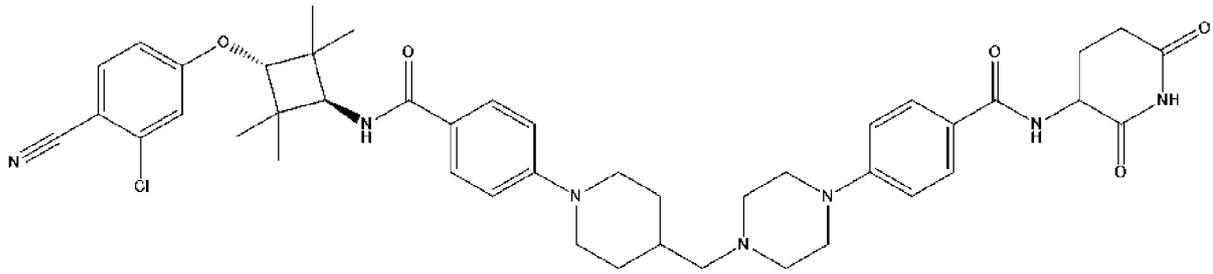
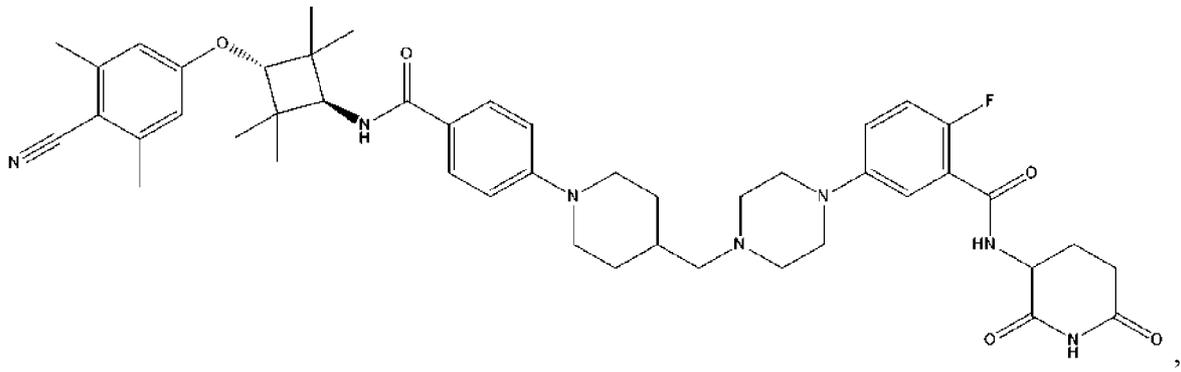
[050] В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 0.

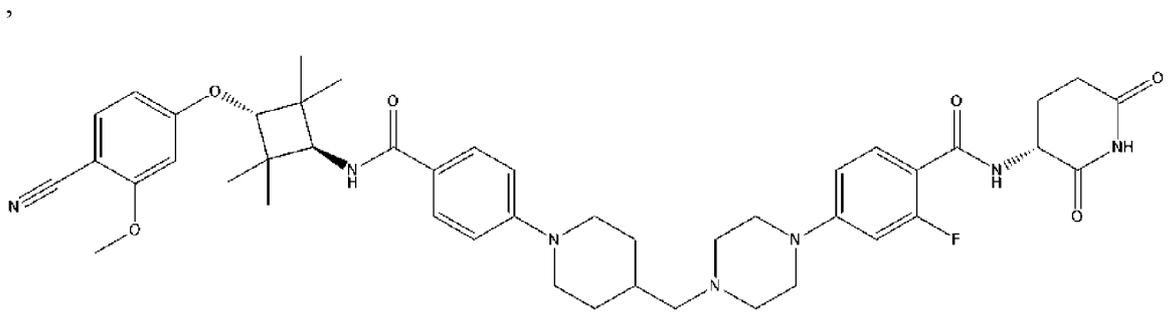
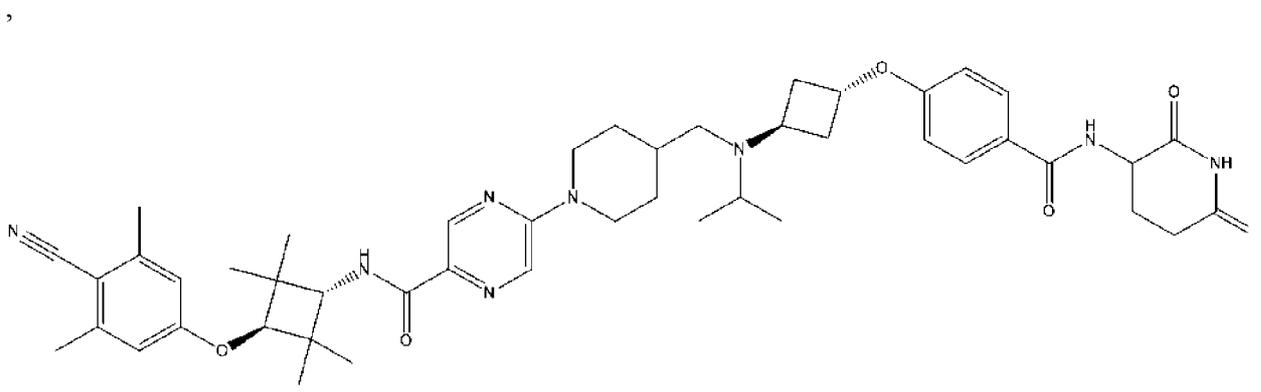
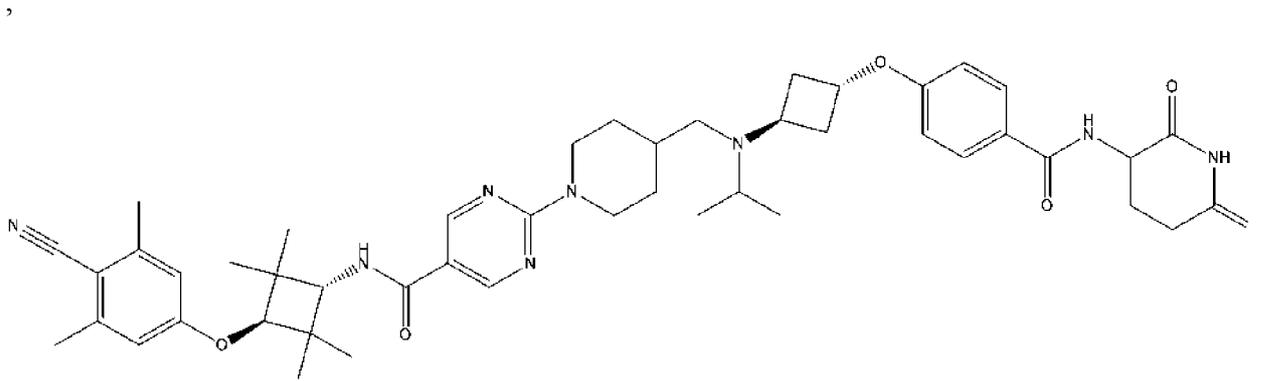
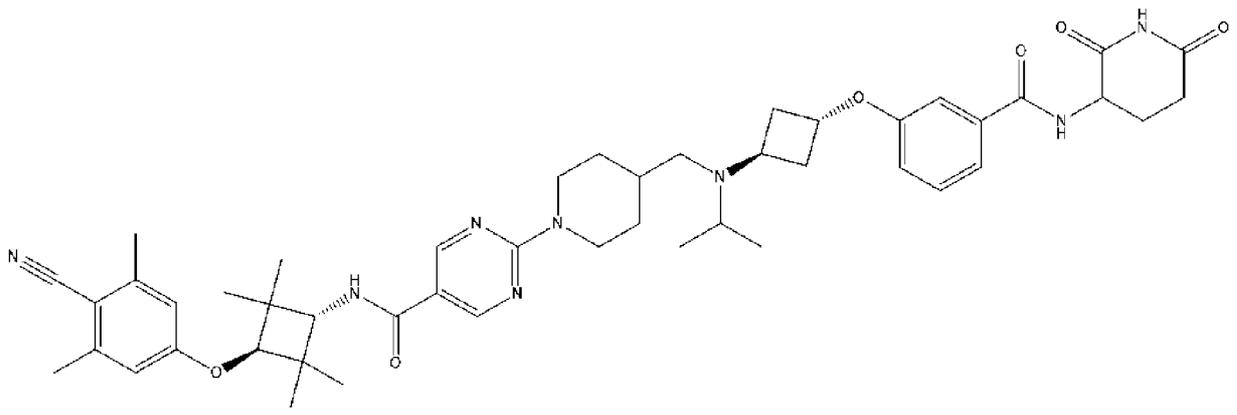
[051] В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 1.

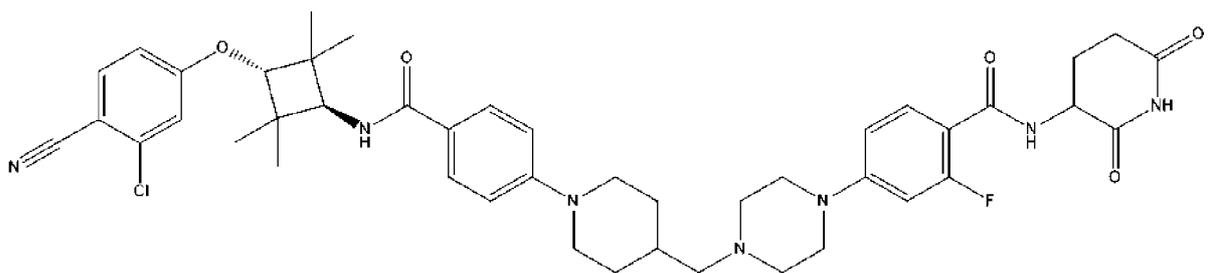
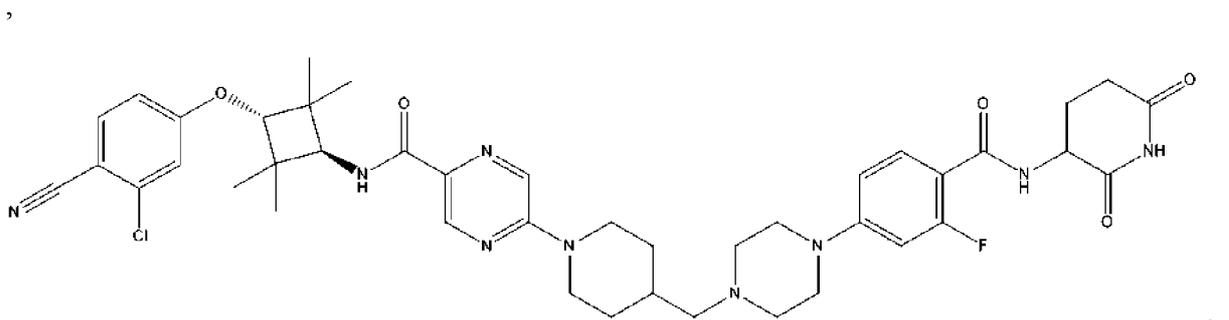
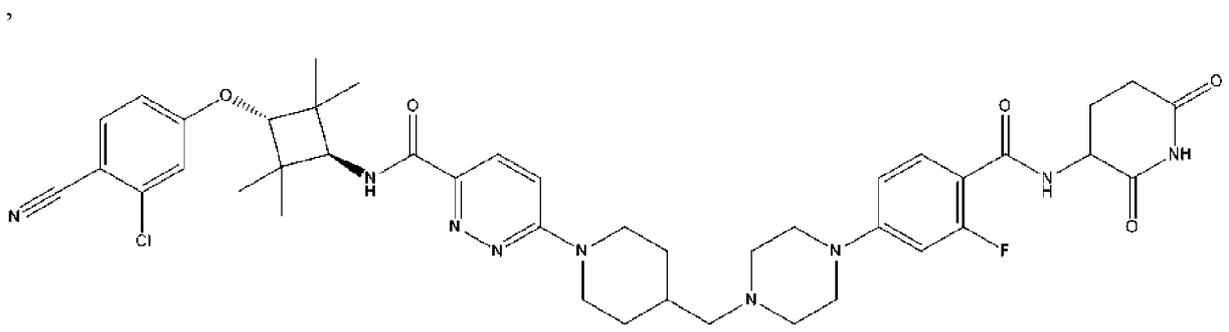
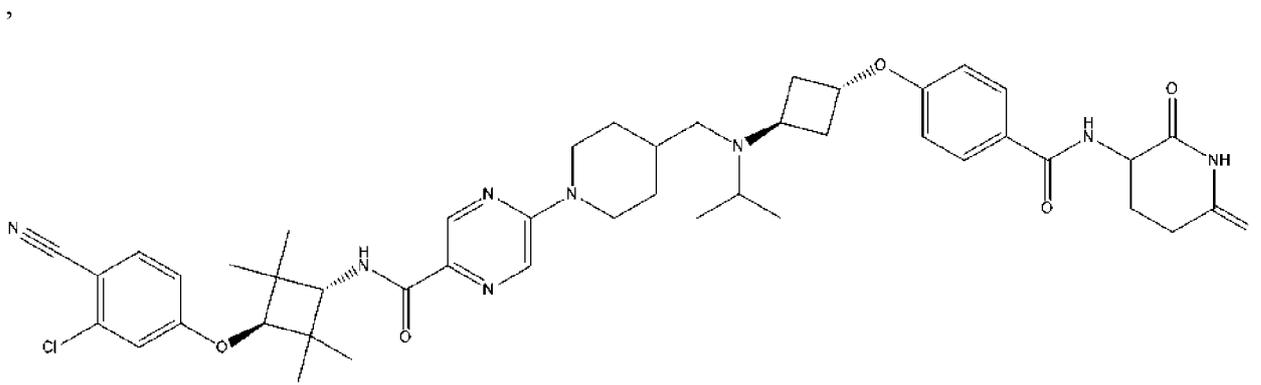
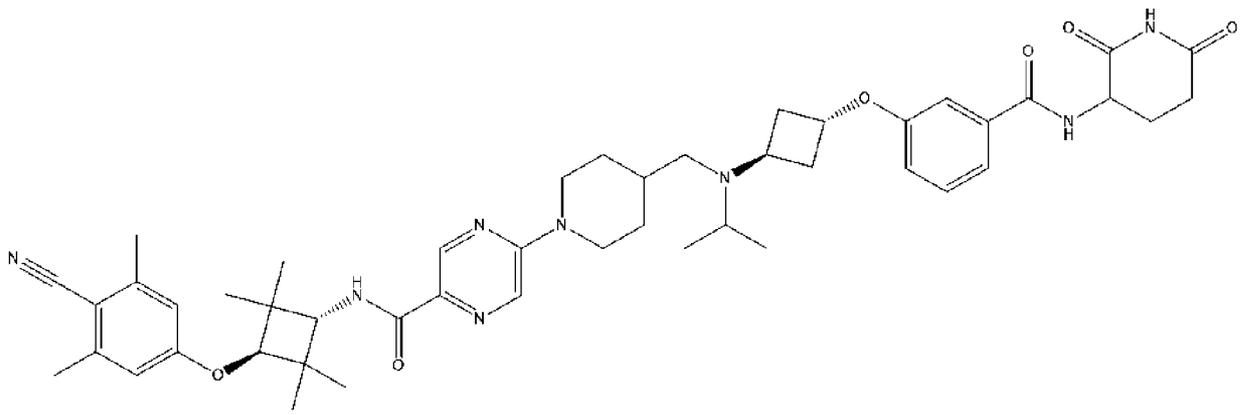
[052] В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 2.

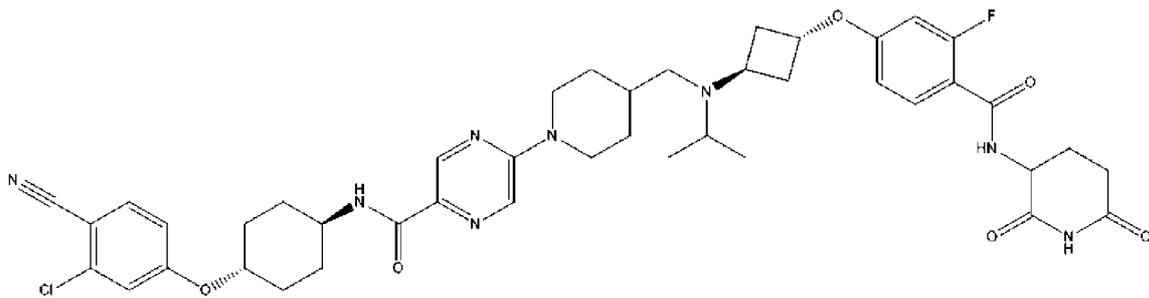
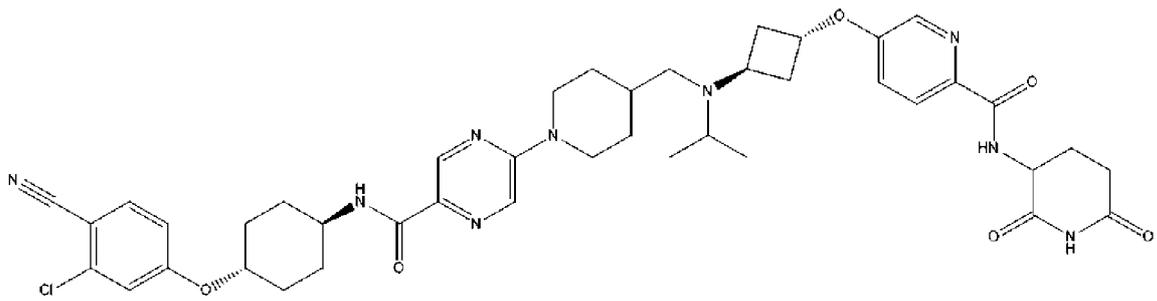
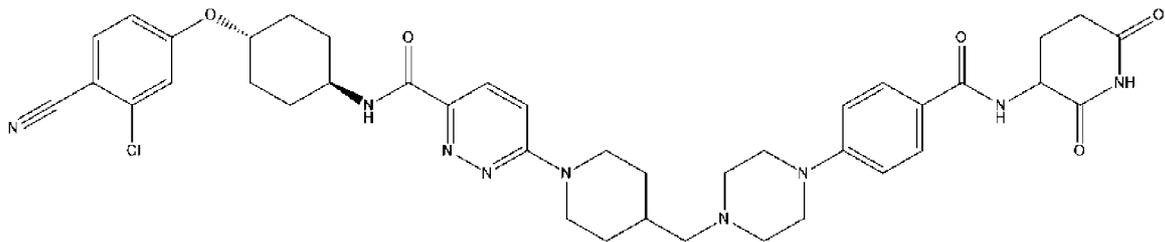
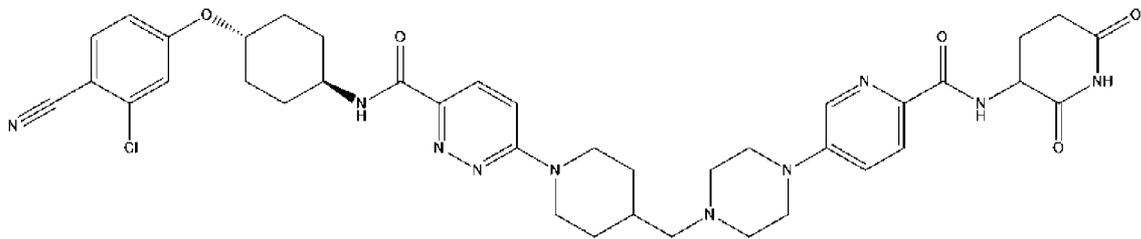
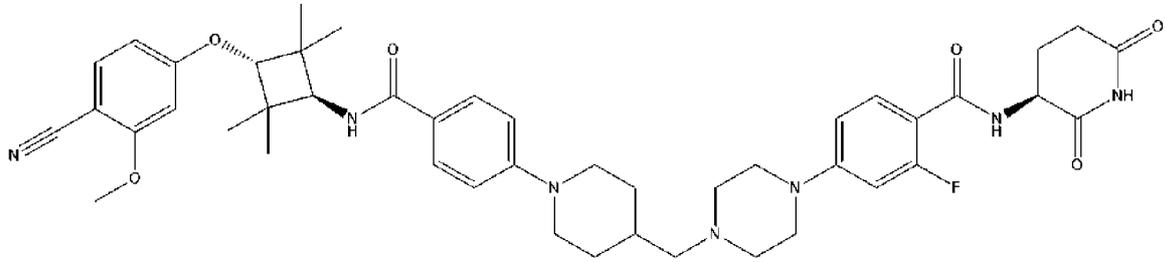
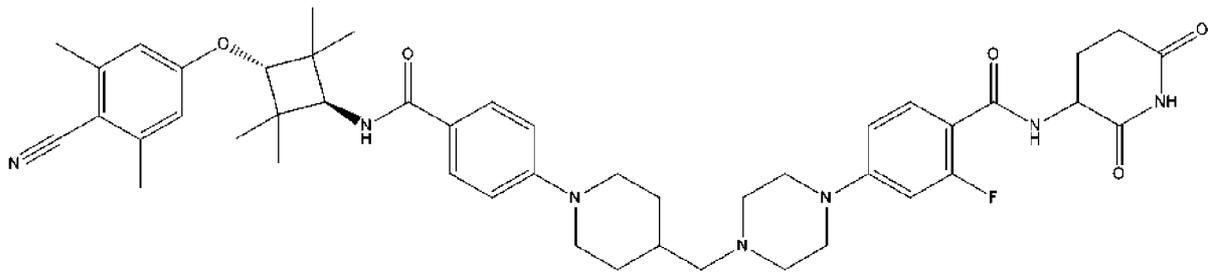
[053] В одном аспекте в настоящей заявке представлено бифункциональное соединение, где соединение представляет собой

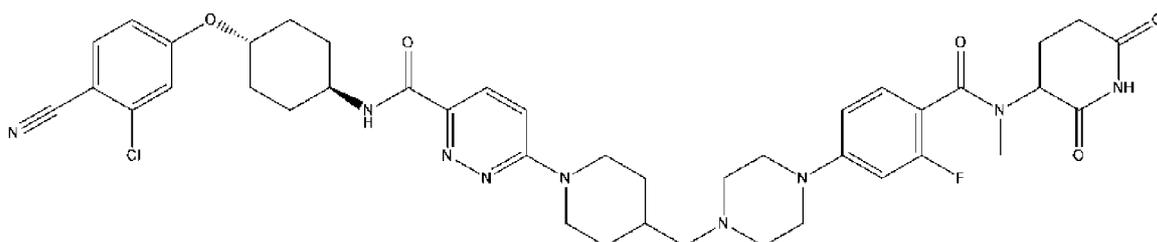
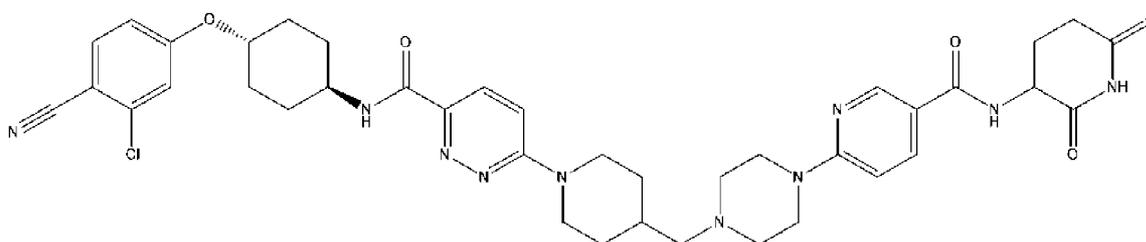
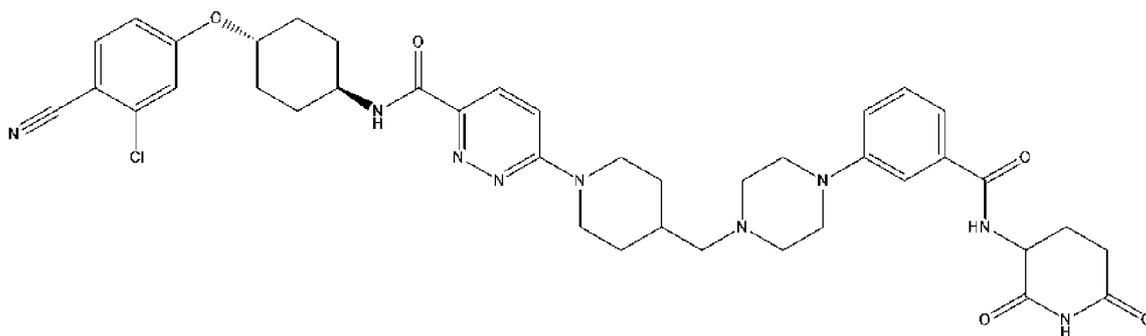
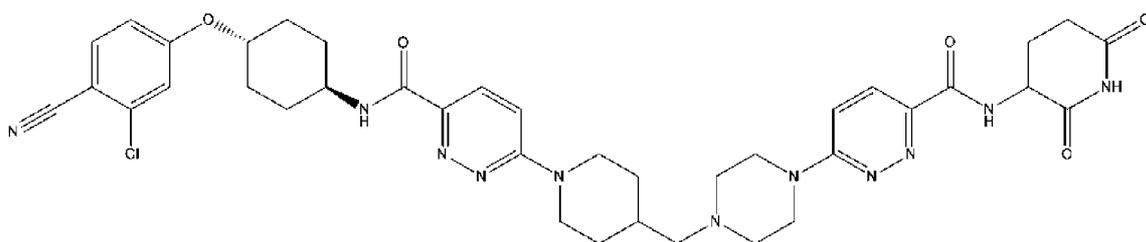
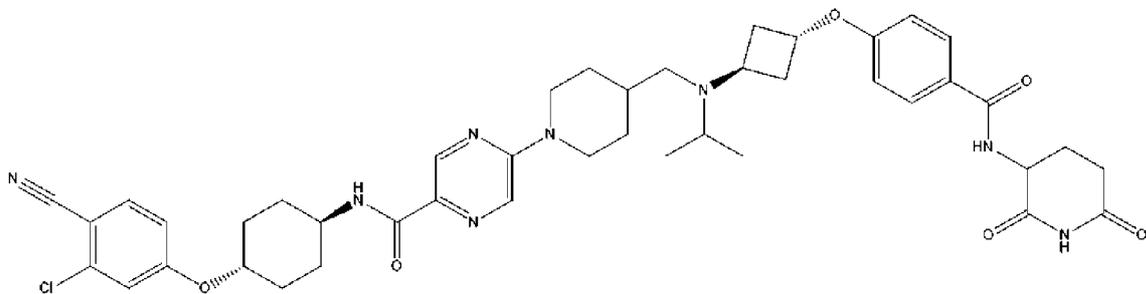
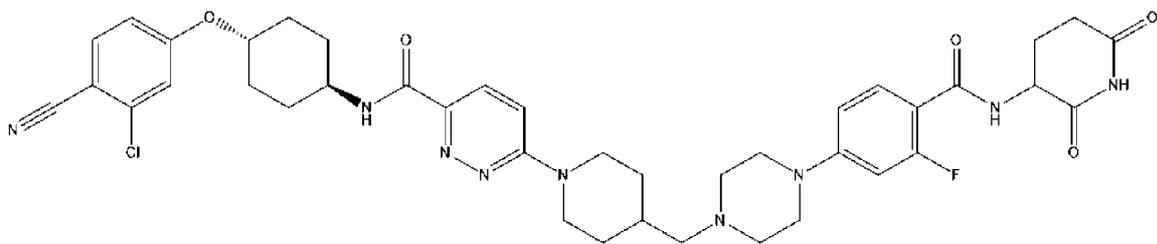




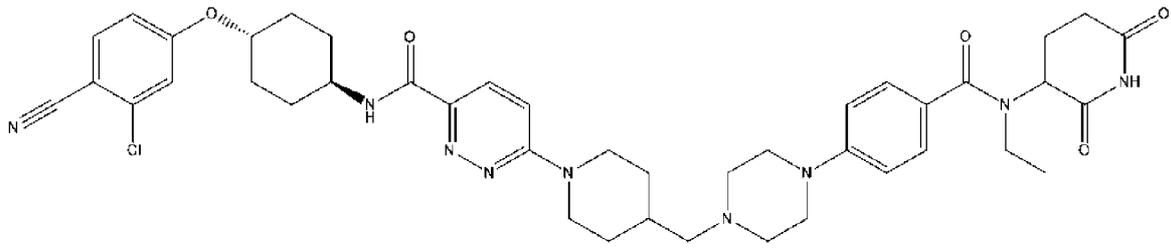






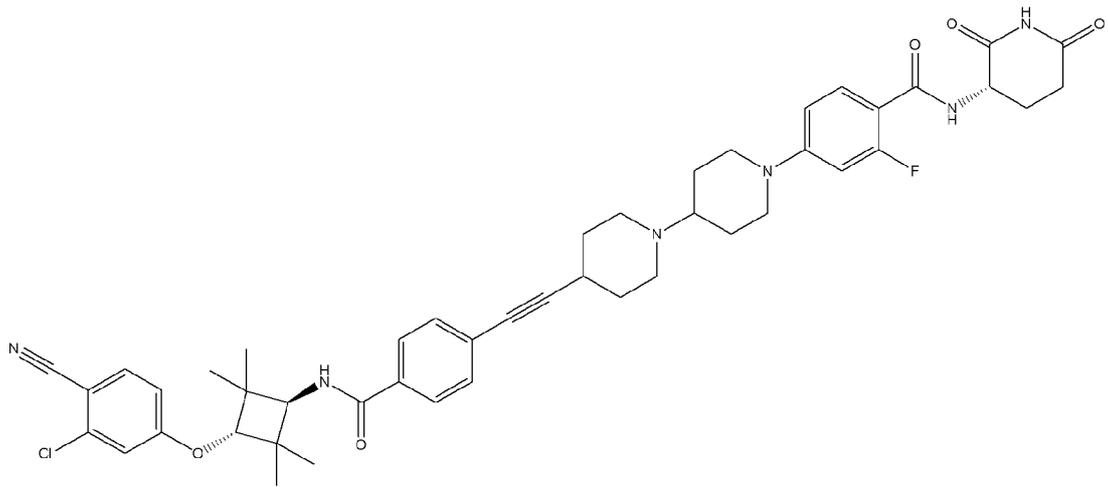
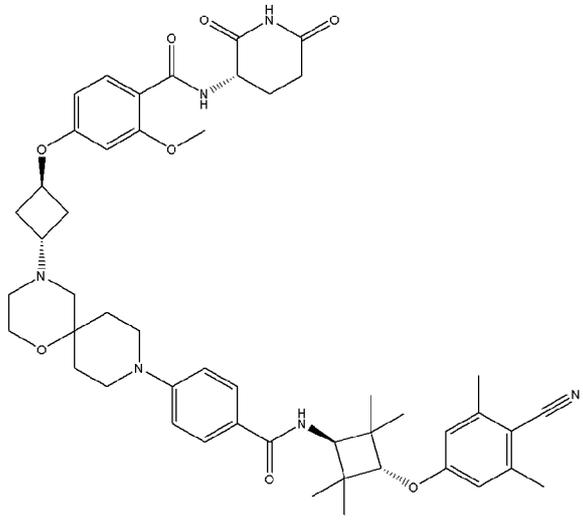
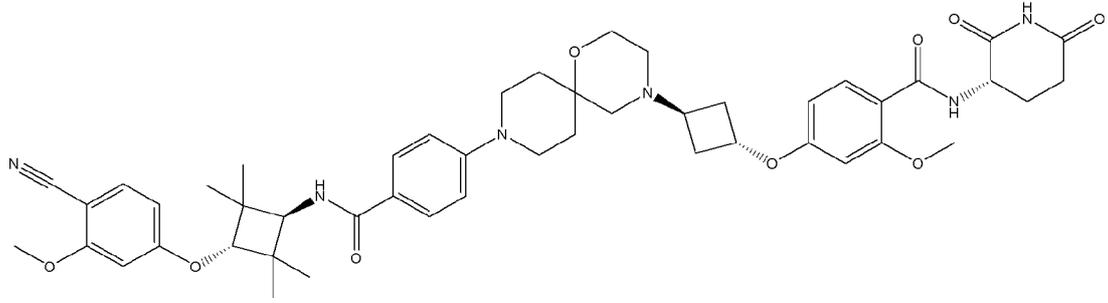
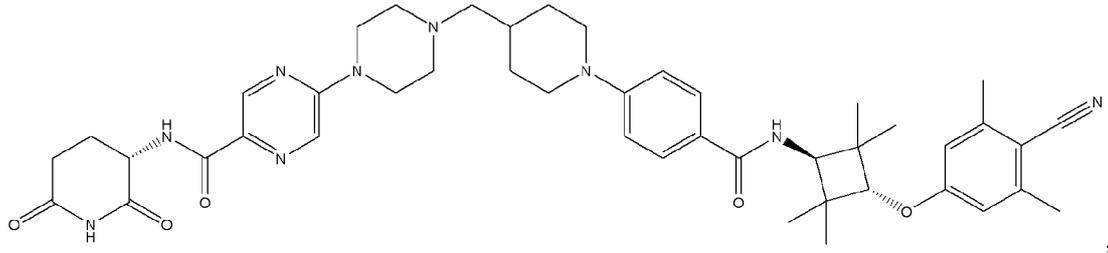


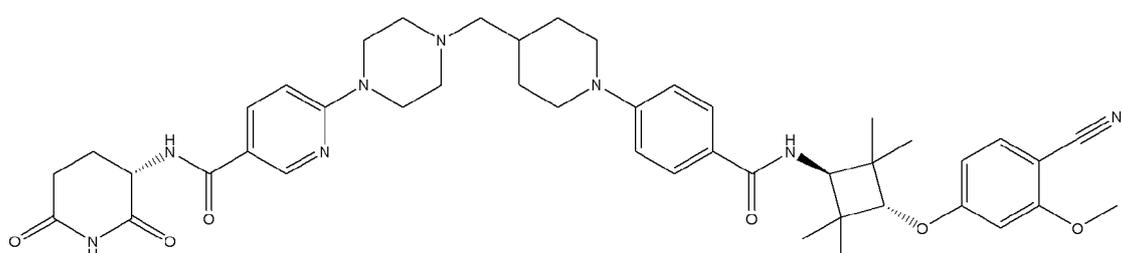
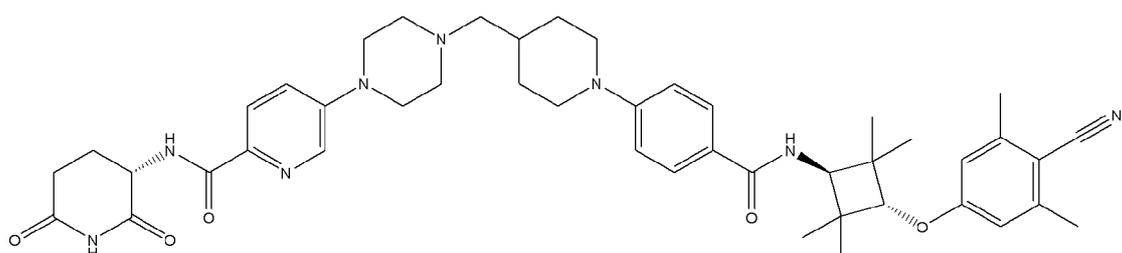
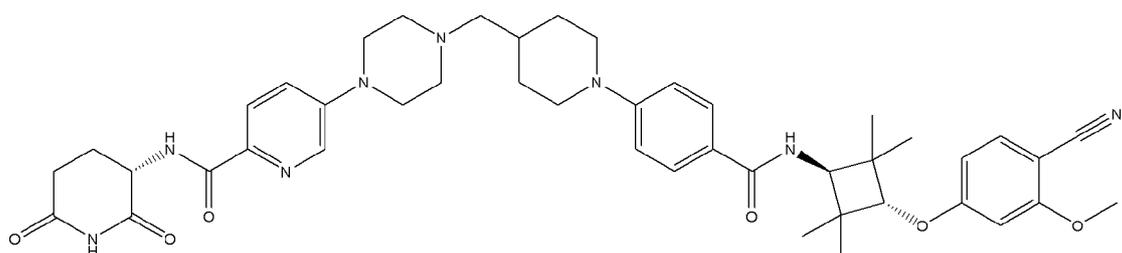
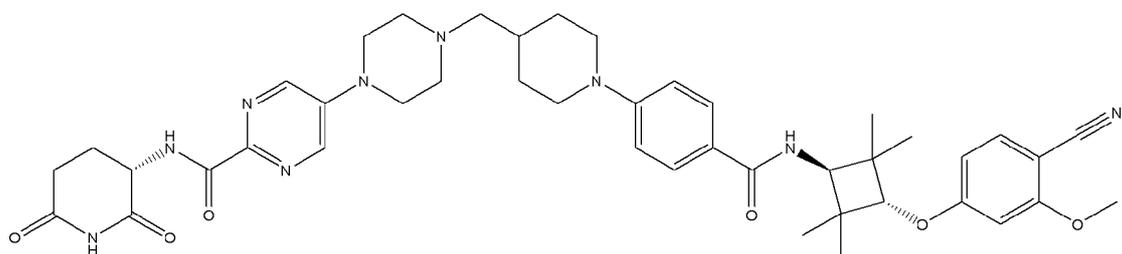
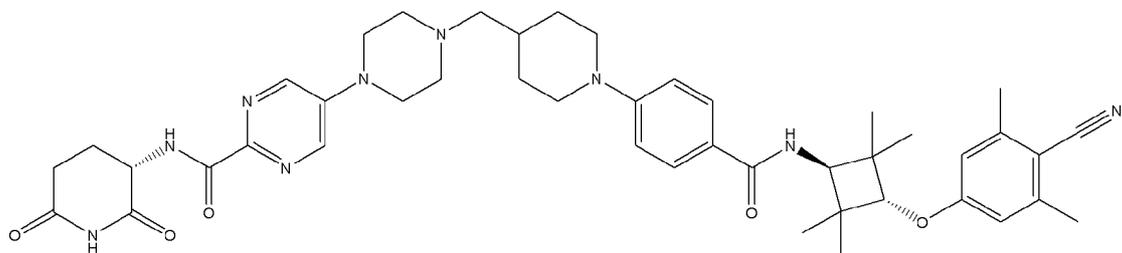
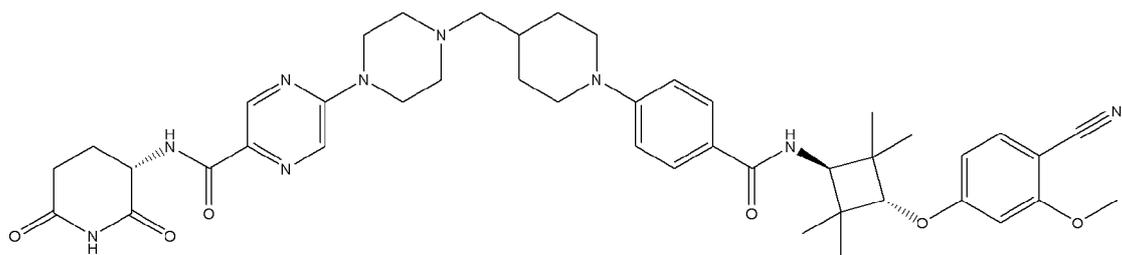
ИЛИ

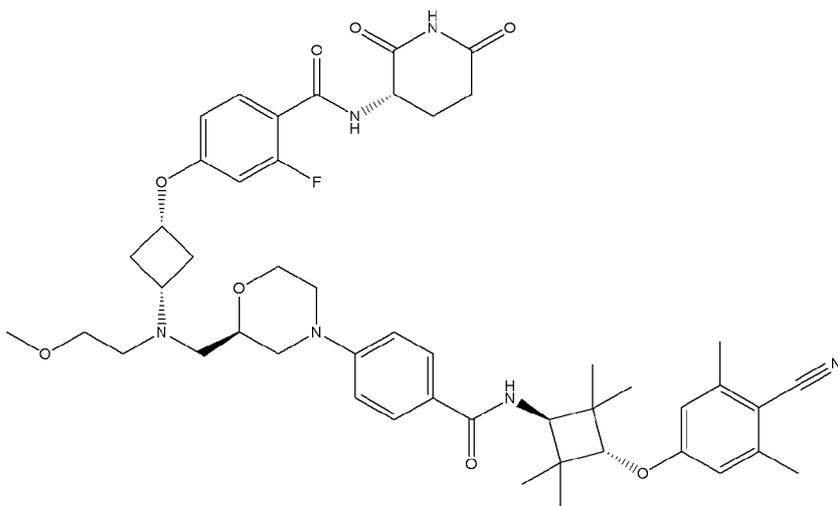
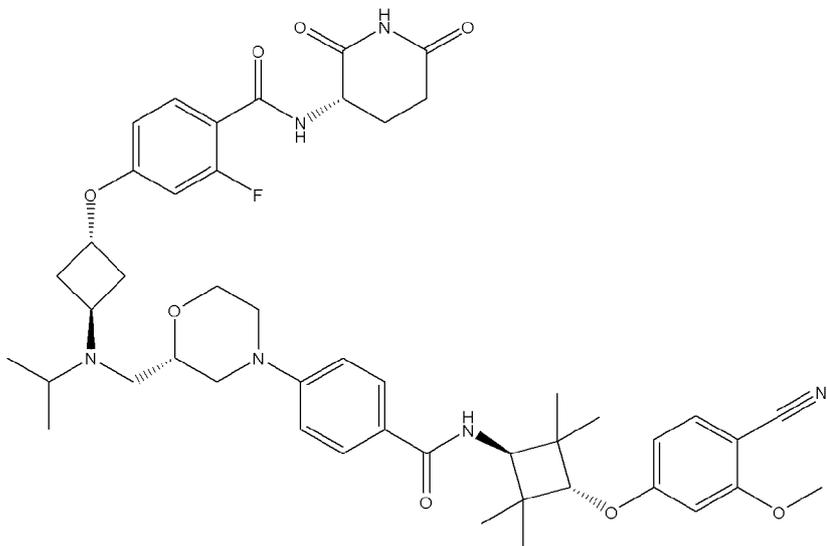
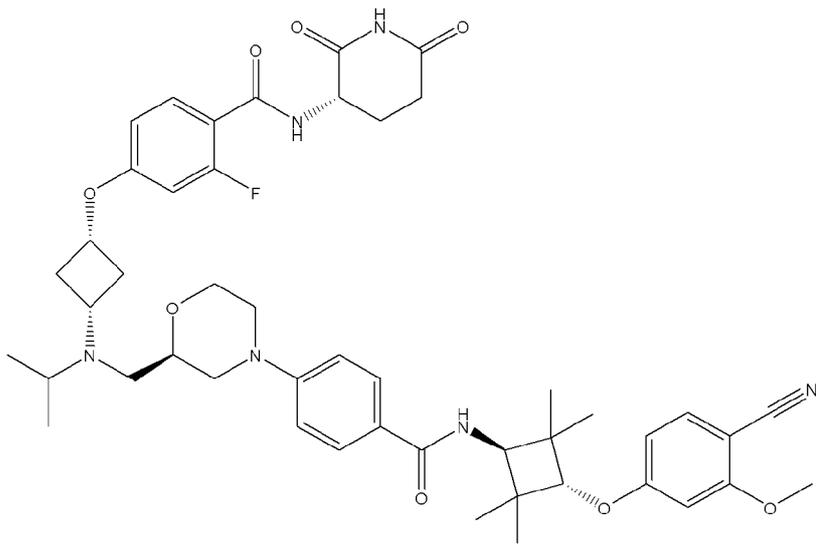


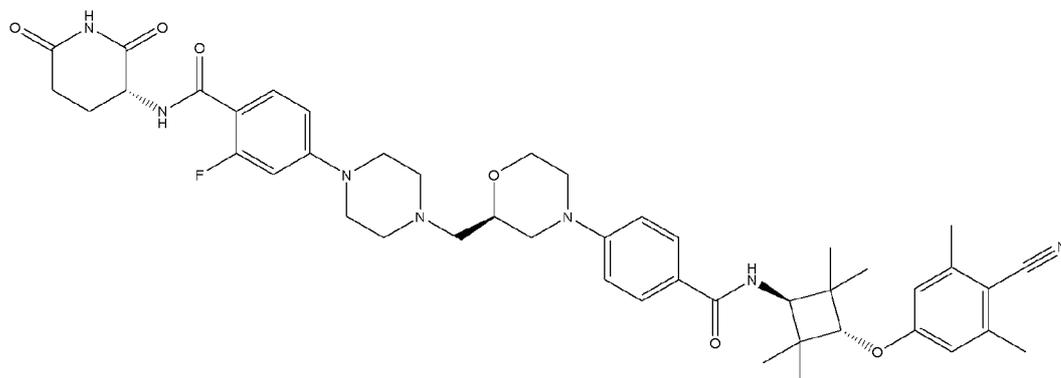
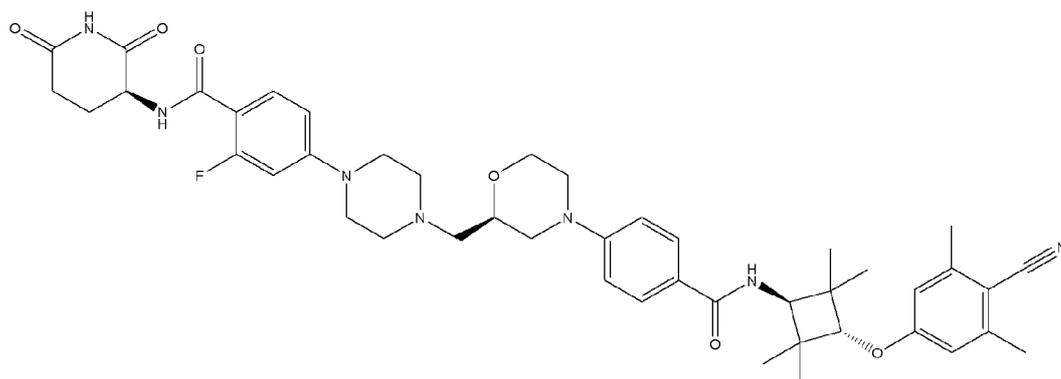
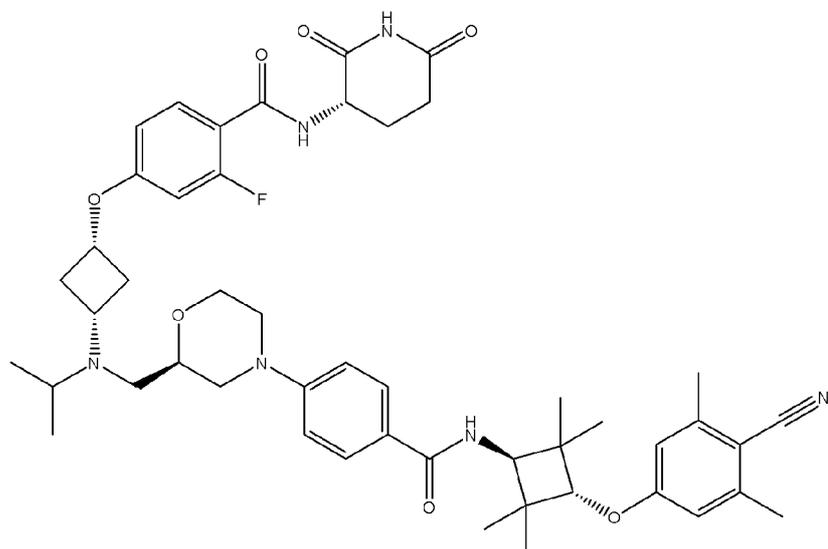
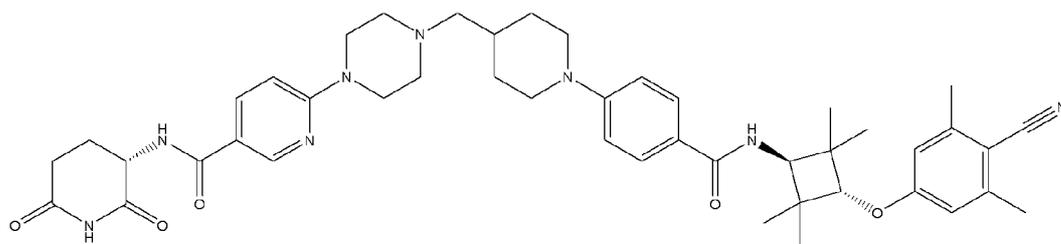
или фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер или изотопное производное любого из вышеуказанных.

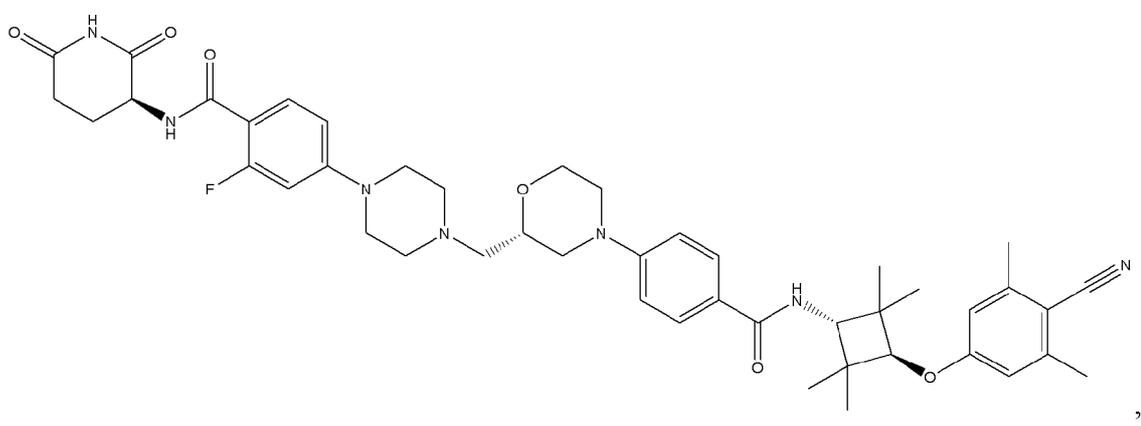
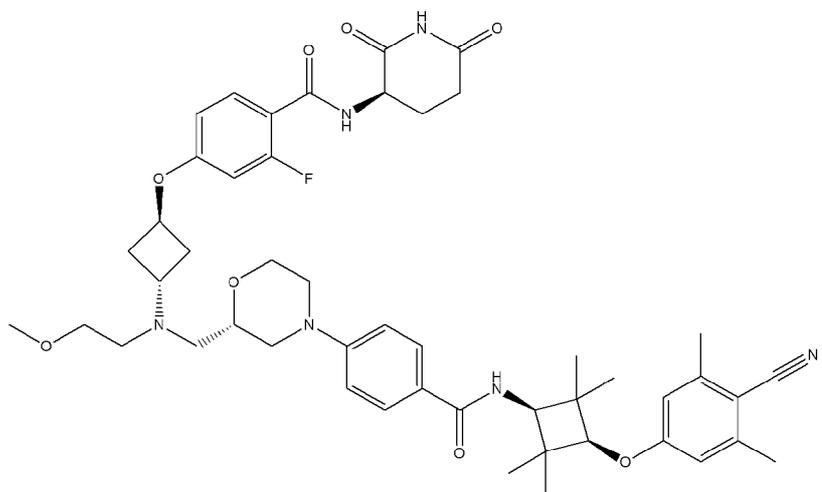
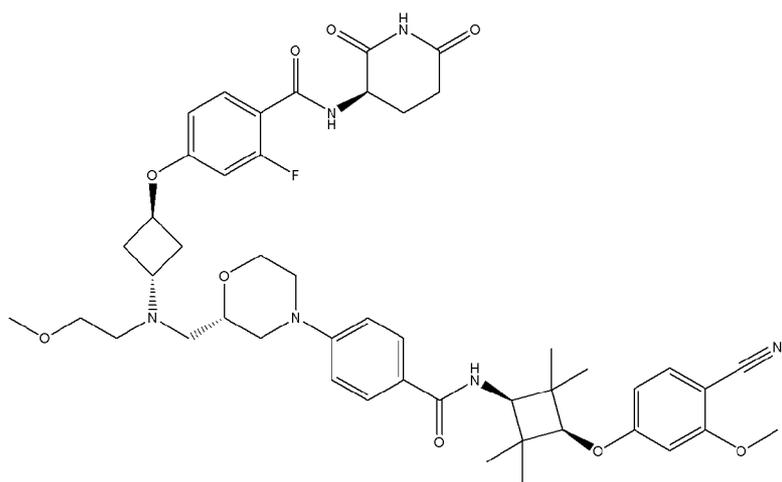
[054] В одном аспекте в настоящей заявке представлено бифункциональное соединение, где соединение представляет собой

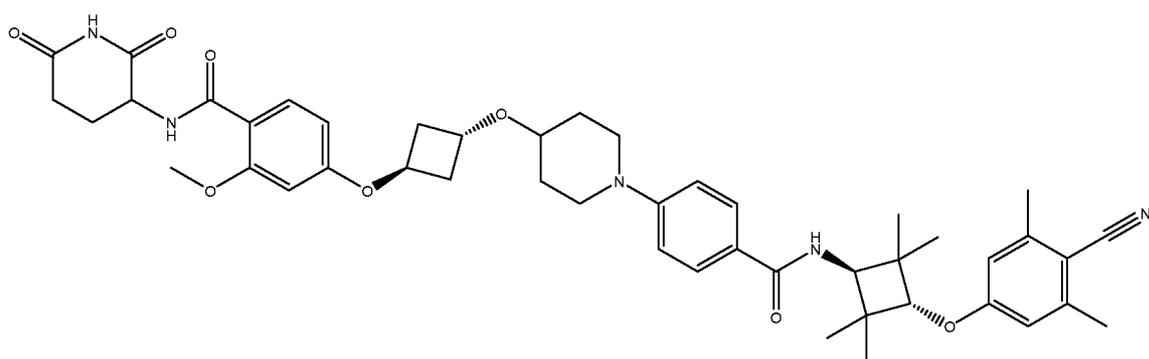
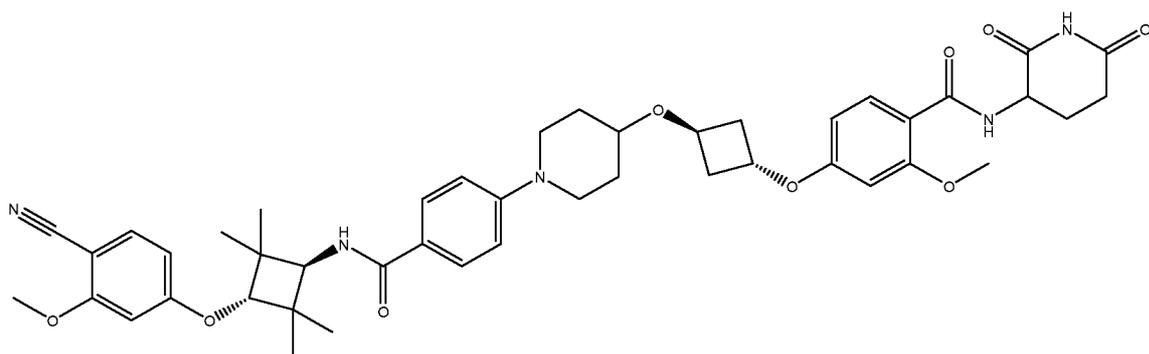
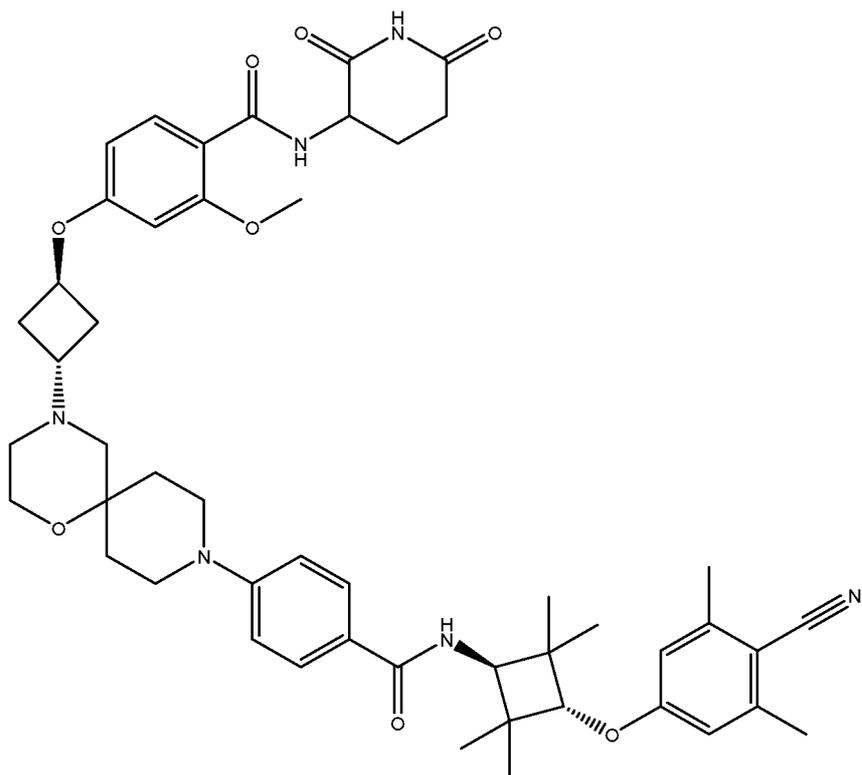


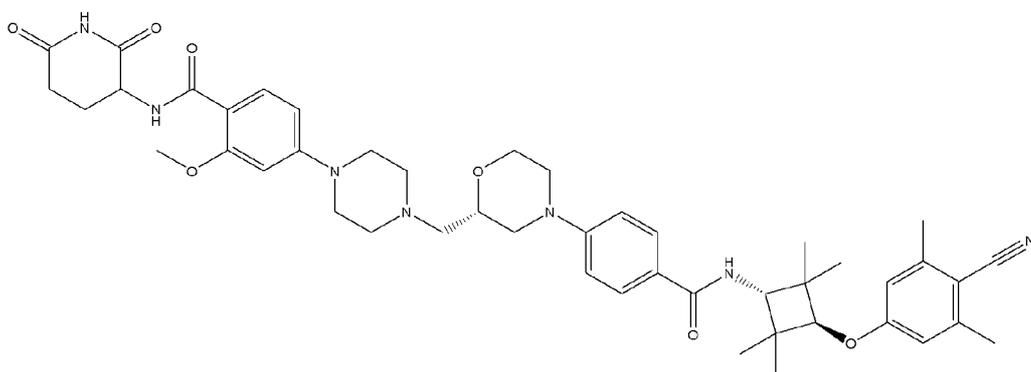
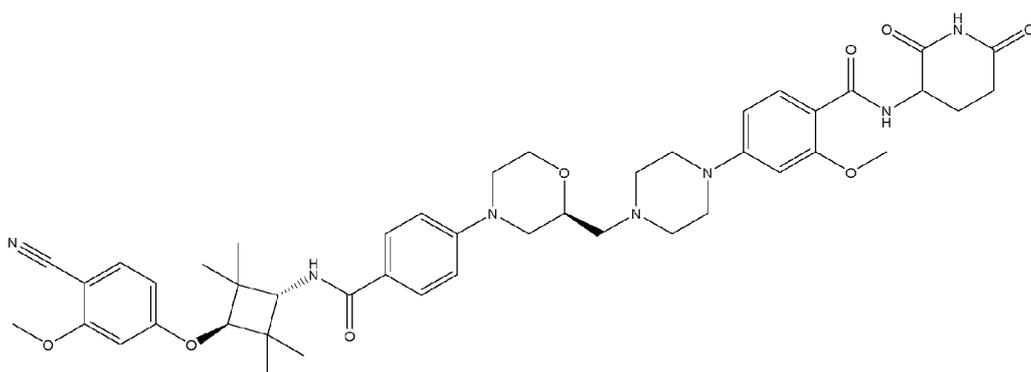
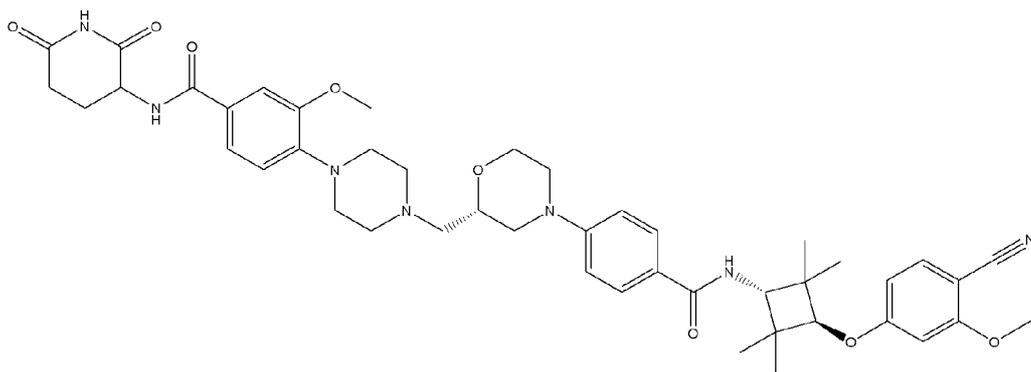
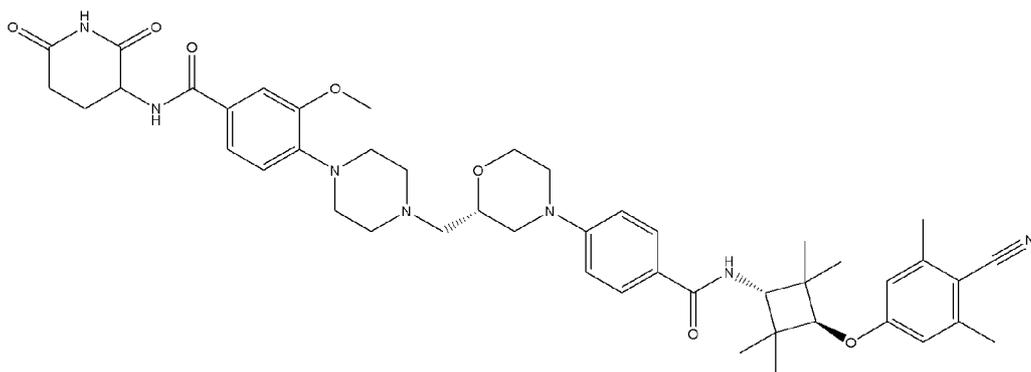


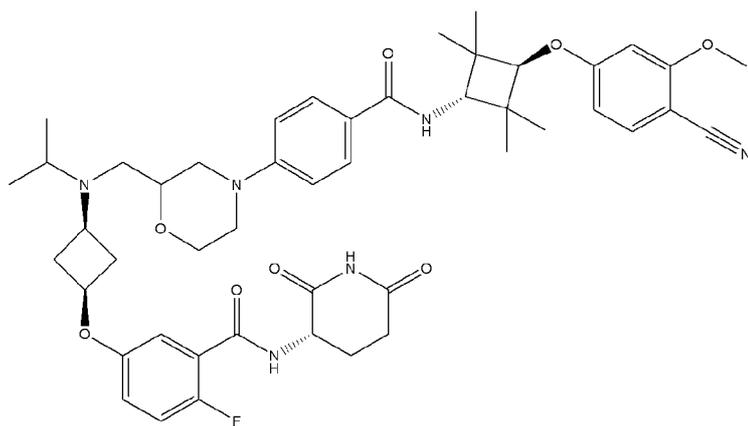
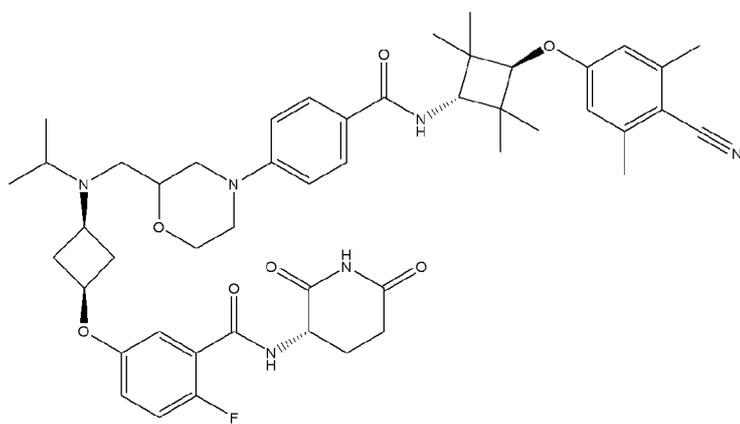
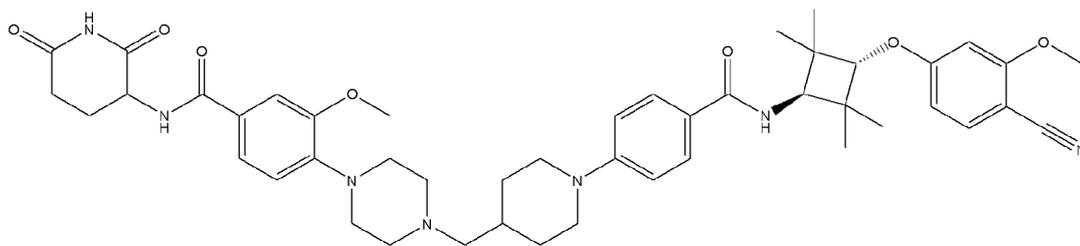


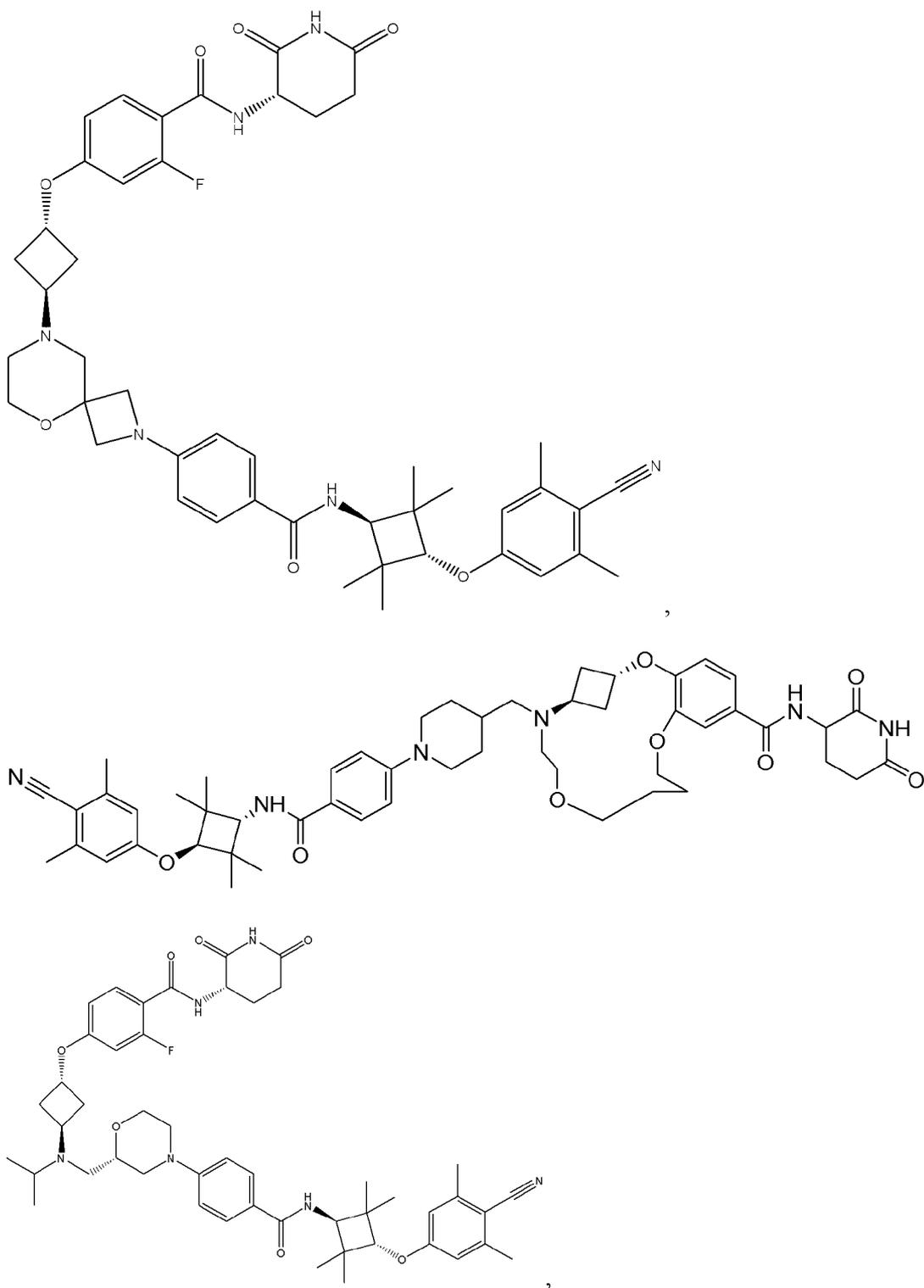


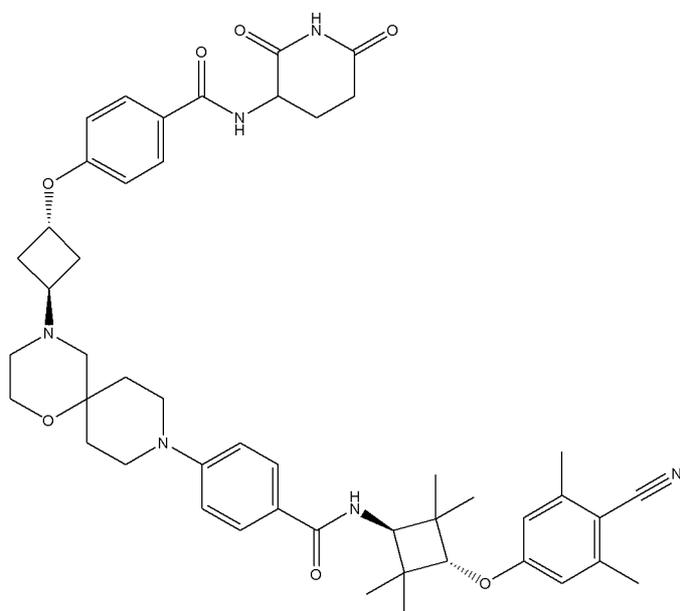
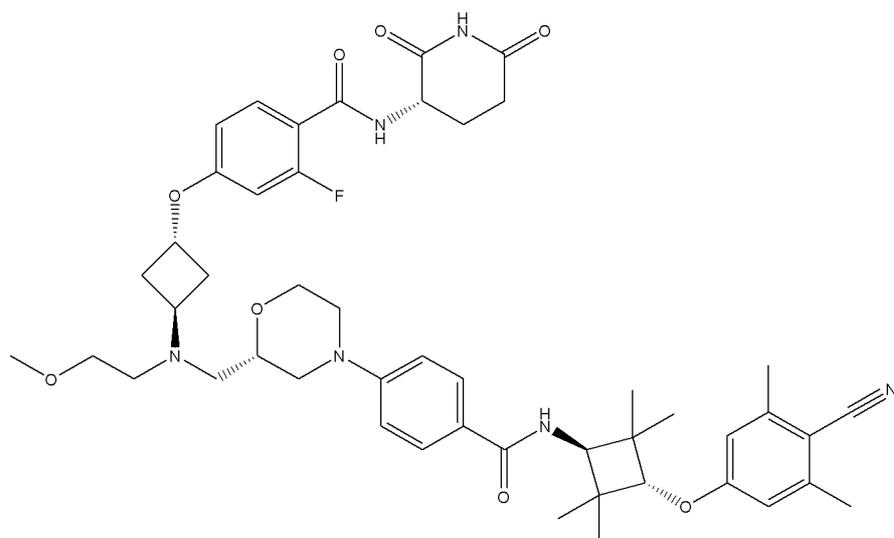
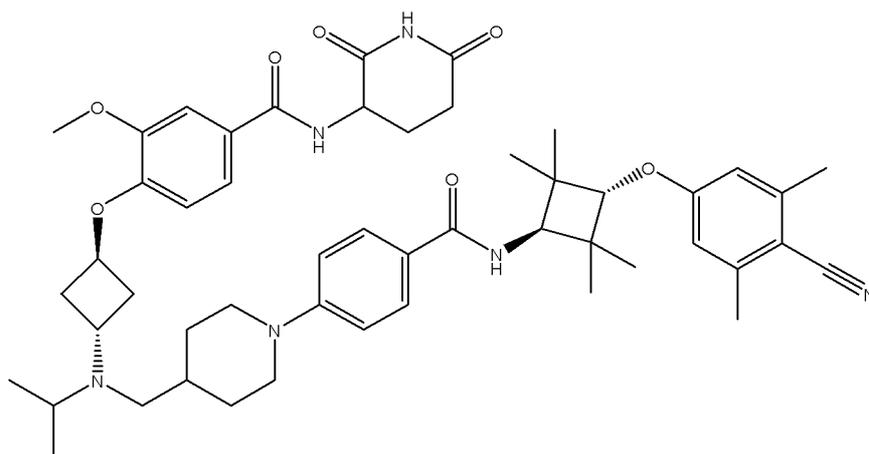


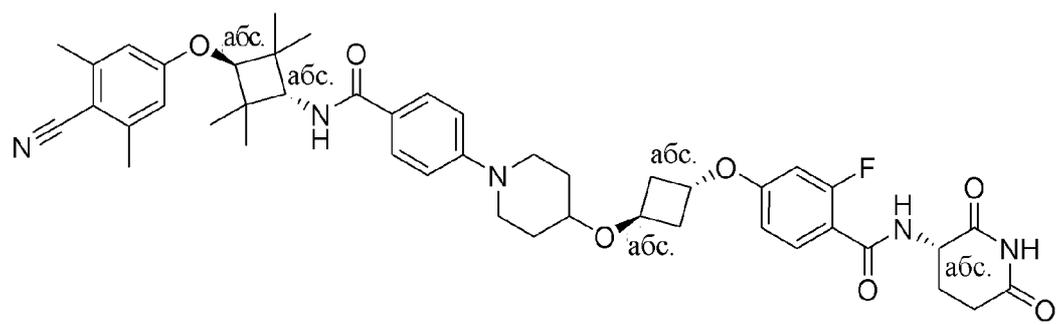
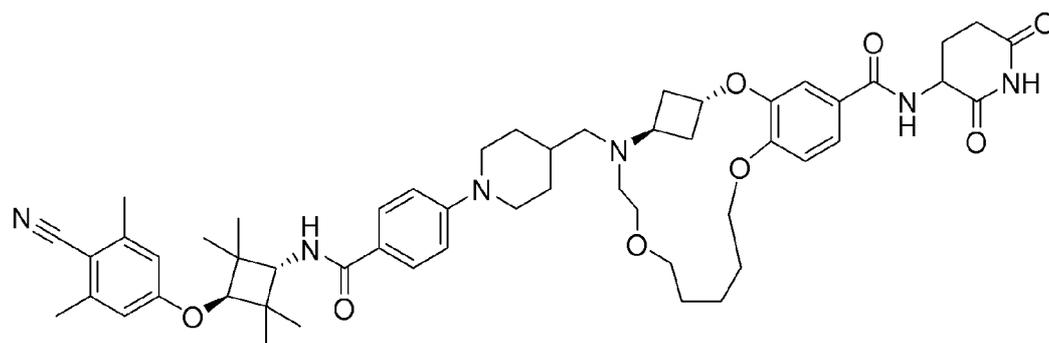
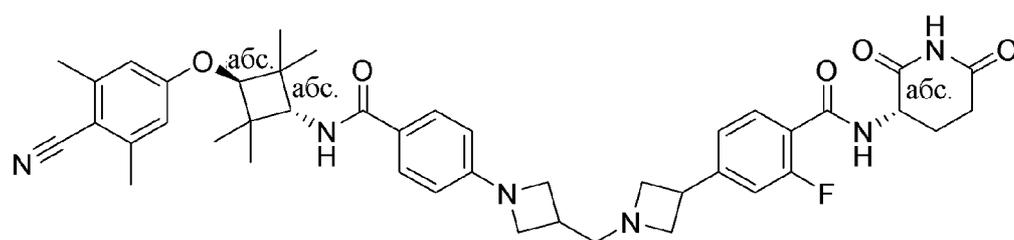
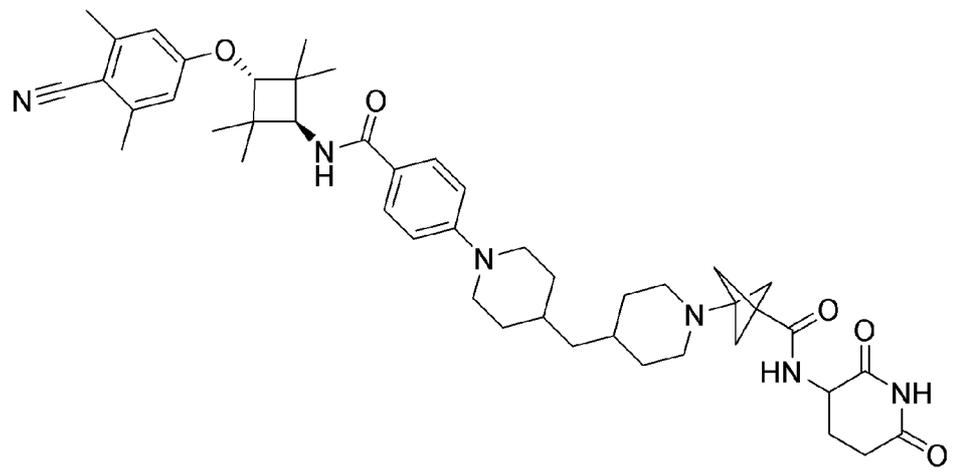
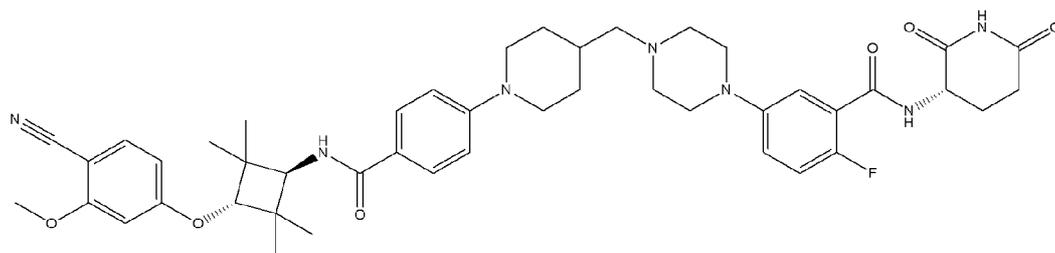


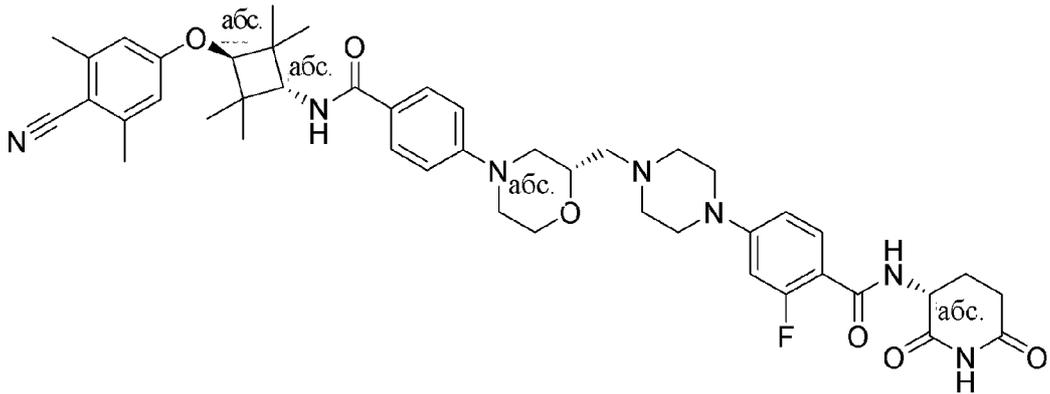
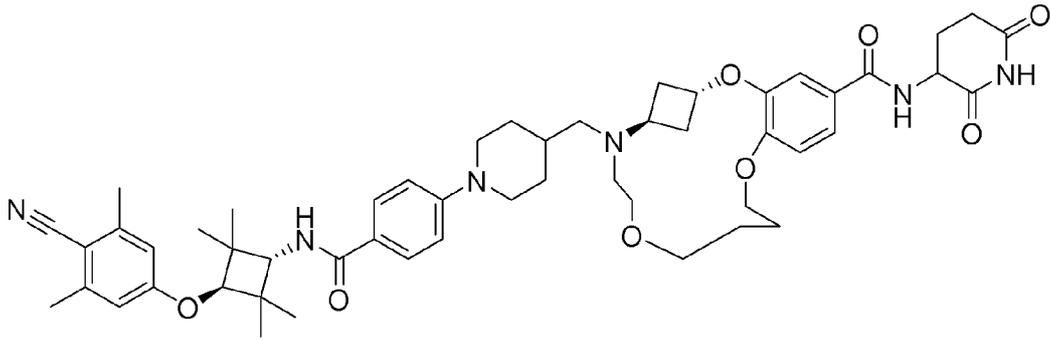




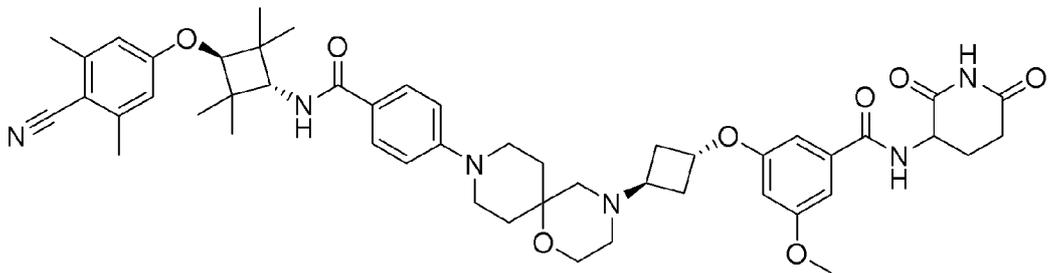








или



или фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер или изотопное производное любого из вышеуказанных.

[055] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция, содержащая бифункциональное соединение, описанное в данном документе, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[056] В одном варианте осуществления композиция составлена в виде таблетки и содержит одно или более из следующего: эмульгатор; поверхностно-активное вещество; связующее вещество; разрыхлитель; вещество, способствующее скольжению; и смазывающее средство.

[057] В одном варианте осуществления композиция дополнительно содержит эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства.

[058] В одном варианте осуществления противораковое средство представляет

собой эстрамустин, доцетаксел, кетоконазол, гозерелин, гистрелин, трипторелин, бусерелин, ципротерон, флутамид, бикалутамид, нилутамид, памидронат или золедронат.

[059] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения рака предстательной железы у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества бифункционального соединения, описанного в данном документе, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[060] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество бифункционального соединения вводят субъекту перорально.

[061] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество бифункционального соединения вводят субъекту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

[062] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество бифункционального соединения вводят субъекту один раз в день.

[063] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество бифункционального соединения вводят субъекту за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех разделенных доз.

[064] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество бифункционального соединения составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг.

[065] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество бифункционального соединения составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 750 мг.

[066] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество бифункционального соединения составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг.

[067] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество бифункционального соединения составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 250 мг.

[068] В одном варианте осуществления во время введения субъект находится в состоянии не натощак.

[069] В одном варианте осуществления во время введения субъект находится в состоянии натощак.

[070] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства субъекту, нуждающемуся в этом.

[071] В одном варианте осуществления противораковое средство представляет собой абиратерон, эстрамустин, доцетаксел, кетоконазол, гозерелин, гистрелин, трипторелин, бусерелин, ципротерон, флутамид, бикалутамид, нилутамид, памидронат или золедронат.

[072] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере одна соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью.

[073] В одном варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[074] В одном варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы.

[075] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения рака предстательной железы в субпопуляции субъектов, у которых имеется рак предстательной железы, включающий:

отбор субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, для лечения на основании биомаркерного статуса опухоли, ассоциированной с соматической AR, у субъекта и

введение терапевтически эффективного количества бифункционального соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество бифункционального соединения формулы (I).

[076] В одном варианте осуществления биомаркерный статус опухоли, ассоциированной с соматической AR, у субъекта включает по меньшей мере одну соматическую мутацию AR, ассоциированную с опухолью.

[077] В одном варианте осуществления биомаркерный статус по AR у субъекта определяют с помощью анализа ctDNA, флуоресцентной гибридизации *in situ*, иммуногистохимического исследования, ПЦР-анализа или секвенирования.

[078] В одном варианте осуществления биомаркерный статус по AR у субъекта определяют в образце крови, полученном от субъекта.

[079] В одном варианте осуществления биомаркерный статус по AR у субъекта определяют в образце биопсии солидных образований, полученной из опухоли субъекта.

[080] В одном варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[081] В одном варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы.

[082] В одном варианте осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из L702H, M895V, M896V, T878A, F877L и H875Y.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[083] Сопутствующие графические материалы, которые включены в описание и образуют его часть, иллюстрируют несколько вариантов осуществления настоящего изобретения и вместе с описанием служат для объяснения идей настоящего изобретения. Графические материалы предназначены только для иллюстрации варианта осуществления настоящего изобретения и не должны толковаться как ограничивающие настоящее изобретение. Дополнительные объекты, признаки и преимущества настоящего изобретения

станут очевидными из следующего подробного описания, рассматриваемого совместно с сопутствующими фигурами, демонстрирующими иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения, в которых:

[084] фиг. 1А и 1В представляют собой иллюстрацию общего принципа функции химерных соединений, осуществляющих целенаправленное воздействие посредством протеолиза. На фиг. 1А представлены иллюстративные химерные соединения, осуществляющие целенаправленное воздействие посредством протеолиза, содержащие фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, (РТМ; *заштрихованный прямоугольник темного цвета*), фрагмент, связывающийся с цереблон-содержащей убиквитинлигазой, (СЛМ; *незаштрихованный треугольник*) и линкерный фрагмент (*черная линия*), связывающий или присоединяющий РТМ к СЛМ. На фиг. 1В проиллюстрировано функциональное применение химерных соединений, осуществляющих целенаправленное воздействие посредством протеолиза, как описано в данном документе. Вкратце, СЛМ распознает и связывается с цереблоном, убиквитинлигазой Е3, и РТМ связывает и рекрутирует внутриклеточный белок-мишень, приводя его в непосредственную близость с цереблон-содержащей убиквитинлигазой Е3. Как правило, цереблон-содержащая убиквитинлигаза Е3 образует комплекс с белком, конъюгирующим убиквитин Е2, и либо отдельно, либо посредством Е2 белка катализирует прикрепление убиквитина (*темные круги*) к лизину на белке-мишени посредством изопептидной связи. На полиубиквитинированный белок (*крайний справа*) затем целенаправленно воздействуют с целью разрушения с помощью протеосомального механизма клетки.

[085] Фиг. 2 представляет собой схему, изображающую синтез соединения № 4.

[086] Фиг. 3 представляет собой схему, изображающую синтез соединения № 9.

[087] Фиг. 4 представляет собой схему, изображающую синтез соединения № 17.

Подробное описание

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[088] Все ссылки на аминокислотные мутации в андрогеновом рецепторе пронумерованы относительно SEQ ID NO: 1, которая представлена в данном документе.

[089] Термин «убиквитинлигаза» относится к семейству белков, которые облегчают перенос убиквитина к конкретному субстратному белку, осуществляя целенаправленное воздействие на субстратный белок с целью его разрушения. Например, цереблон является белком убиквитинлигазой Е3, который в отдельности или в комбинации с конъюгирующим убиквитин Е2 ферментом обуславливает присоединение убиквитина к лизину на белке-мишени и впоследствии осуществляет целенаправленное воздействие на конкретные белковые субстраты для разрушения с помощью протеасомы. Таким образом, убиквитинлигаза Е3 отдельно или в комплексе с конъюгирующим убиквитин Е2 ферментом отвечает за перенос убиквитина к белкам-мишеням. В целом убиквитинлигаза участвует в полиубиквитинировании таким образом, что второй убиквитин присоединяется к первому, третий присоединяется ко второму и т. д. Посредством полиубиквитинирования белки метятся для деградации с помощью протеасомы. Однако существуют некоторые явления

убиквитинирования, которые ограничены моноубиквитинированием, при котором к молекуле субстрата убиквитинлигазой добавляется только один убиквитин. Моноубиквитинированные белки не являются мишенями для протеасомы для разрушения, но вместо этого их расположение в клетке или функция могут быть изменены, например, посредством связывания других белков, которые содержат домены, способные к связыванию убиквитина. Дополнительно усложняет задачу то, что E3 способен целенаправленно воздействовать на различные лизины в убиквитине с образованием цепей. Наиболее распространенный лизин представляет собой Lys48 в цепи убиквитина. Данный лизин применяется для образования полиубиквитина, который распознается протеасомой.

[090] Применяемый в данном документе термин «соединение», «бифункциональное соединение» или «соединение по настоящему изобретению», применяемые в данном документе, относятся к соединениям, раскрытым с помощью структуры в следующих таблицах и примерах.

[091] Под термином «замещенный» или «необязательно замещенный» следует понимать независимо (т. е. если встречается более одного заместителя, каждый заместитель является независимым от другого заместителя) один или более заместителей (независимо не более пяти заместителей, предпочтительно не более трех заместителей, часто 1 или 2 заместителя при фрагменте в соединении в соответствии с настоящим изобретением, и может включать заместители, которые сами могут быть дополнительно замещены) в положении атома углерода (или азота) в любом месте в молекуле в соответствующем контексте, и под заместителями подразумеваются гидроксил, тиол, карбоксил, циано ( $C\equiv N$ ), нитро ( $NO_2$ ), галоген (предпочтительно, 1, 2 или 3 атома галогена, особенно при алкиле, особенно метильной группе, такой как трифторметил), алкильная группа (предпочтительно, C1-C10, более предпочтительно, C1-C6), арил (особенно фенил и замещенный фенил, например, бензил или бензоил), алкоксигруппа (предпочтительно, C1-Cбалкил или арил, в том числе фенил и замещенный фенил), тиоэфир (C1-Cбалкил или арил), ацил (предпочтительно, C1-Cбакил), сложный эфир или сложный тиоэфир (предпочтительно, C1-Cбалкил или арил), в том числе сложный алкиленовый эфир (таким образом, что присоединение происходит по алкиленовой группе, а не по сложноэфирной функциональной группе, которая является предпочтительно замещенной C1-Cбалкильной или арильной группой), предпочтительно, C1-Cбалкил или арил, галоген (предпочтительно, F или Cl), амин (в том числе пяти- или шестичленный циклический алкиленовый амин, в том числе дополнительно C1-Cбалкиламин или C1-Cбдиалкиламин, алкильные группы которого могут быть замещены одной или двумя гидроксильными группами) или необязательно замещенная группа  $-N(C_0-Cбалкил)C(O)(O-C_1-Cбалкил)$  (которая может быть необязательно замещена полиэтиленгликолевой цепью, с которой дополнительно связана алкильная группа, содержащая один атом галогена, предпочтительно заместитель, представляющий собой атом хлора), гидразин, амидо, предпочтительно замещенный одной или двумя C1-Cбалкильными группами (в том числе карбоксамидом, который необязательно замещен одной или двумя C1-Cбалкильными группами), алканол

(предпочтительно С1-Сбалкил или арил) или алкановая кислота (предпочтительно С1-Сбалкил или арил). Заместители в соответствии с настоящим изобретением могут включать, например, группы  $-\text{SiR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ , где каждый из R1 и R2 описан далее в данном документе, и R3 представляет собой H или С1-Сбалкильную группу, предпочтительно R1, R2, R3 в данном контексте представляют собой С1-С3алкильную группу (в том числе изопропиловую или трет-бутильную группу). Каждая из вышеописанных групп может быть непосредственно соединена с замещенным фрагментом, или в качестве альтернативы заместитель может быть связан с замещенным фрагментом (предпочтительно в случае арильного или гетероарильного фрагмента) посредством необязательно замещенной группы  $-(\text{CH}_2)_m-$  или в качестве альтернативы необязательно замещенных групп  $-(\text{OCH}_2)_m-$ ,  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$  или  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ , которые могут быть замещены любым одним или более из вышеописанных заместителей. Алкиленовые группы  $-(\text{CH}_2)_m-$ , или группы  $-(\text{CH}_2)_n-$ , или другие цепи, такие как этиленгликолевые цепи, определенные выше, могут быть замещены в любом месте в цепи. Предпочтительные заместители при алкиленовых группах включают галоген или С1-Сбалкильные группы (предпочтительно С1-С3), которые могут быть необязательно замещены одной или двумя гидроксильными группами, одной или двумя простыми эфирными группами (группами О-С1-С6), не более чем тремя галогенсодержащими группами (предпочтительно F), или боковую цепь аминокислоты, как далее описано в данном документе, и необязательно замещенный амид (предпочтительно карбоксамид, замещенный, как описано выше) или уретановые группы (часто с одним или двумя заместителями, представляющими собой С0-Сбалкил, при этом группа (-ы) может (могут) быть дополнительно замещена (-ы)). В определенных вариантах осуществления алкиленовая группа (часто одна метиленовая группа) замещена одной или двумя необязательно замещенными С1-Сбалкильными группами, предпочтительно С1-С4алкильной группой, чаще всего метильной или О-метиленовой группами или боковой цепью аминокислоты, как далее описано в данном документе. В настоящем изобретении фрагмент в молекуле может быть необязательно замещен не более чем пятью заместителями, предпочтительно не более чем тремя заместителями. Чаще всего в настоящем изобретении фрагменты, которые являются замещенными, замещены одним или двумя заместителями.

[092] Под термином «замещенный» (каждый заместитель является независимым от любого другого заместителя) в контексте его применения также следует понимать С1-Сбалкил, С1-Сбалкоксо, галоген, амидо, карбоксамидо, сульфон, в том числе сульфонамид, кето, карбоксо, сложный С1-С6эфир (сложный оксиэфир или сложный эфир карбоновой кислоты), С1-С6кето, уретан  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$  или  $-\text{N}(\text{R}_1)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_1$ , нитро, циано и амин (в том числе, в частности, С1-Сбалкилен- $\text{NR}_1\text{R}_2$ , моно- или дизамещенные С1-Сбалкилом амины, которые могут быть необязательно замещены одной или двумя гидроксильными группами). Каждая из данных групп содержит, если не указано иное, в соответствующем контексте 1-6 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления предпочтительные заместители будут включать, например,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $=\text{O}$ ,  $-$

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (в данном контексте m и n равняются 1, 2, 3, 4, 5 или 6), -S-, -S(O)-, SO<sub>2</sub>- или -NH-C(O)-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, C1-Сбалкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-(C1-Сбалкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-(C1-Сбалкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)-(C1-Сбалкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)O-(C1-Сбалкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)-R<sub>1</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>COOH, C1-Сбалкил, -(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-(C1-Сбалкил), -(CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>C(O)-(C1-Сбалкил), -(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)-R<sub>1</sub>, -(CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>C(O)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-RS, -S(O)-RS (RS представляет собой C1-Сбалкил или группу -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>), NO<sub>2</sub>, CN или галоген (F, Cl, Br, I, предпочтительно F или Cl), в зависимости от контекста применения заместителя. Каждый из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> в соответствующем контексте представляет собой H или C1-Сбалкильную группу (которая может быть необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами, предпочтительно фтором). В химическом контексте определенного соединения и применяемого заместителя под термином «замещенный» также следует понимать необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу, как описано далее в данном документе. Алкиленовые группы также могут быть замещены, как далее раскрыто в данном документе, предпочтительно необязательно замещенными C1-Сбалкильными группами (метил, этил, или гидроксиметил, или гидроксипропил являются предпочтительными, обеспечивая таким образом хиральный центр), боковой цепью аминокислоты, как далее описано в данном документе, амидогруппой, как описано выше в данном документе, или уретановой группой O-C(O)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> являются такими, как описано далее в данном документе, хотя в качестве заместителей также можно применять многочисленные другие группы. Различные необязательно замещенные фрагменты могут быть замещены 3 или более заместителями, предпочтительно не более чем 3 заместителями и предпочтительно 1 или 2 заместителями. Следует отметить, что в случаях, где в соединении в конкретном положении молекулы необходимо замещение (в основном, из-за валентности), но замещение не указано, то данный заместитель толкуют или понимают как H, если контекст замещения не предполагает иное.

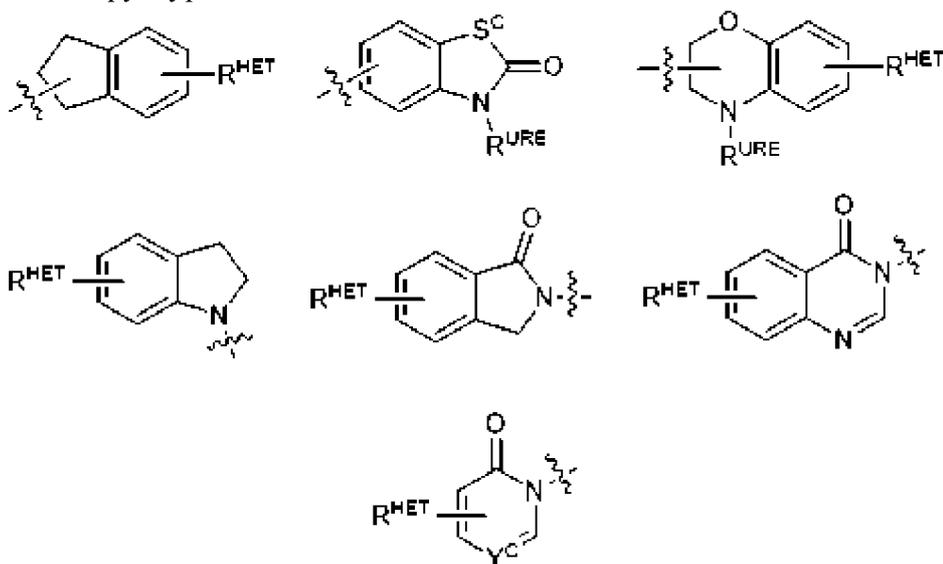
[093] Термин «арил» или «ароматический» в соответствующем контексте относится к замещенному (как далее описано в данном документе) или незамещенному одновалентному ароматическому радикалу, содержащему одно кольцо (например, бензол, фенил, бензил) или конденсированные кольца (например, нафтил, антраценил, фенантренил и т. д.), и он может быть связан с соединением в соответствии с настоящим изобретением в любом доступном устойчивом положении на кольце (кольцах), или как указано иным образом в представленной химической структуре. Другие примеры арильных групп в соответствующем контексте могут включать, среди прочих, гетероциклические ароматические кольцевые системы, «гетероарильные» группы, содержащие один или более атомов азота, кислорода или серы в кольце (моноциклическом), такие как имидазол, фурил, пиррол, фуранил, тиен, тиазол, пиридин, пиримидин, пиазин, триазол, оксазол, или конденсированные кольцевые системы, такие как индол, хинолин, индолизин, азаиндолизин, бензофуразан и т. д., которые могут быть необязательно замещены, как

описано выше. В число гетероарильных групп, которые могут быть упомянуты, включены, среди прочих, азотсодержащие гетероарильные группы, такие как пиррол, пиридин, пиридон, пиридазин, пиримидин, пиазин, пиазол, имидазол, триазол, триазин, тетразол, индол, изоиндол, индолизин, азаиндолизин, пурин, индазол, хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, изохинолин, дигидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, хинолизин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, имидазопиридин, имидазотриазин, пиазинопиридазин, акридин, фенантридин, карбазол, карбазолин, пиримидин, фенантролин, фенацен, оксадиазол, бензимидазол, пирролопиридин, пирролопиримидин и пиридопиримидин; серосодержащие ароматические гетероциклы, такие как тиофен и бензотиофен; кислородсодержащие ароматические гетероциклы, такие как фуран, пиран, циклопентапиран, бензофуран и изобензофуран; а также ароматические гетероциклы, содержащие 2 или более гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, такие как тиазол, тиадизол, изотиазол, бензоксазол, бензотиазол, бензотиадиазол, фенотиазин, изоксазол, фуразан, феноксазин, пиазолоксазол, имидазотиазол, тиенофуран, фуропиррол, пиридоксазин, фуропиридин, фуропиримидин, тиенопиримидин и оксазол, все из которых могут быть необязательно замещены.

[094] Термин «замещенный арил» относится к ароматической карбоциклической группе, состоящей из по меньшей мере одного ароматического кольца или нескольких конденсированных колец, по меньшей мере одно из которых является ароматическим, где кольцо(-а) является(являются) замещенным(-и) одним или более заместителями. Например, арильная группа может содержать заместитель(-ли), выбранный(-ые) из  $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C1-C6)алкила}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-(C1-C6)алкила}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)(C0-C6)алкила}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)O(C0-C6)алкила}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OC(O)(C0-C6)алкила}$ , амина, моно- или ди-(C1-C6алкил)амина, где алкильная группа при амине необязательно замещена 1 или 2 гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (предпочтительно F, Cl), OH, COOH, C1-C6алкила, предпочтительно CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OMe, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> или группы CN (замещение каждой из которых может происходить в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно пара-), необязательно замещенной фенильной группы (фенильная группа как таковая предпочтительно замещена линкерной группой, присоединенной к группе АВМ, в том числе к группе ULM), и/или по меньшей мере одного из F, Cl, OH, COOH, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OMe, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> или группы CN (в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно пара-), нафтильной группы, которая может быть необязательно замещена, необязательно замещенного гетероарила, предпочтительно необязательно замещенного изоксазола, в том числе метилзамещенного изоксазола, необязательно замещенного оксазола, в том числе метилзамещенного оксазола, необязательно замещенного тиазола, в том числе метилзамещенного тиазола, необязательно замещенного изотиазола, в том числе метилзамещенного изотиазола, необязательно замещенного пиррола, в том числе метилзамещенного пиррола, необязательно замещенного имидазола, в том числе метилимидазола, необязательно замещенного бензимидазола или

метоксибензилимидазола, необязательно замещенного оксимидазола или метилоксимидазола, необязательно замещенной диазольной группы, в том числе метилдiazольной группы, необязательно замещенной триазольной группы, в том числе метилзамещенной триазольной группы, необязательно замещенной пиридиновой группы, в том числе атомом галогена (предпочтительно F) или метилзамещенной пиридиновой группы или оксапиридиновой группы (где пиридиновая группа связана с фенильной группой с помощью атома кислорода), необязательно замещенного фурана, необязательно замещенного бензофурана, необязательно замещенного дигидробензофурана, необязательно замещенного индола, индолизина или азаиндолизина (2-, 3- или 4-азаиндолизина), необязательно замещенного хинолина и их комбинаций.

[095] Термин «гетероарил» или «гетарил» может означать без ограничения необязательно замещенный хинолин (который может быть присоединен к фармакофору или замещен по любому атому углерода в хинолиновом кольце), необязательно замещенный индол (в том числе дигидроиндол), необязательно замещенный индолизин, необязательно замещенный азаиндолизин (2-, 3- или 4-азаиндолизин), необязательно замещенный бензимидазол, бензодиазол, бензоксофуран, необязательно замещенный имидазол, необязательно замещенный изоксазол, необязательно замещенный оксазол (предпочтительно метилзамещенный), необязательно замещенный диазол, необязательно замещенный триазол, тетразол, необязательно замещенный бензофуран, необязательно замещенный тиофен, необязательно замещенный тиазол (предпочтительно метил- и/или тиолзамещенный), необязательно замещенный изотиазол, необязательно замещенный триазол (предпочтительно 1,2,3-триазол, замещенный метильной группой, триизопропилсилильной группой, необязательно замещенной  $-(CH_2)_m-O-C1-C$ балкильной группой или необязательно замещенной  $-(CH_2)_m-C(O)-O-C1-C$ балкильной группой), необязательно замещенный пиридин (2-, 3- или 4-пиридин) или группу в соответствии с химической структурой:



где

Sc представляет собой CHRSS, NRURE или O;

RHET представляет собой H, CN, NO<sub>2</sub>, галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C1-Сбалкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF<sub>3</sub>), необязательно замещенный O(C1-Сбалкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу - C≡C-Ra, где Ra представляет собой H или C1-Сбалкильную группу (предпочтительно C1-СЗалкил);

RSS представляет собой H, CN, NO<sub>2</sub>, галоген (предпочтительно F или Cl), необязательно замещенный C1-Сбалкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами), необязательно замещенный O-(C1-Сбалкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенный -C(O)(C1-Сбалкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами);

RURE представляет собой H, C1-Сбалкил (предпочтительно H или C1-СЗалкил) или -C(O)(C1-Сбалкил), при этом каждая из этих групп необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими, предпочтительно фторсодержащими группами, или необязательно замещенный гетероцикл, например, пиперидин, морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, каждый из которых необязательно замещен, и

[096] YC представляет собой N или C-RYC, где RYC представляет собой H, OH, CN, NO<sub>2</sub>, галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C1-Сбалкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами (например, CF<sub>3</sub>), необязательно замещенный O(C1-Сбалкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенсодержащими группами) или необязательно замещенную ацетиленовую группу -C≡C-Ra, где Ra представляет собой H или C1-Сбалкильную группу (предпочтительно C1-СЗалкил).

[097] Термин «гетероцикл» относится к циклической группе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, например, N, O или S, и может быть ароматической (гетероарил) или неароматической. Таким образом, гетероарильные фрагменты включены в определение гетероцикла в зависимости от контекста их применения. Иллюстративные гетероарильные группы описаны выше в данном документе.

[098] Иллюстративные гетероциклические группы включают, среди прочих, азетидинил, бензимидазолил, 1,4-бензодиоксанил, 1,3-бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиенил, дигидроимидазолил, дигидропиранил, дигидрофуранил, диоксанил, диоксоланил, этиленмочевину, 1,3-диоксолан, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фурил, гомопиперидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, индолинил, индолил,

изохинолинил, изотиазолидинил, изотиазолил, изоксазолидинил, изоксазолил, морфолинил, нафтиридирил, оксазолидинил, оксазолил, пиридон, 2-пирролидон, пиридин, пиперазинил, N-метилпиперазинил, пиперидинил, фталимид, сукцинимид, пиразинил, пиразолинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, пирролил, хинолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидрохинолин, тиазолидинил, тиазолил, тиенил, тетрагидротиофен, оксан, оксетанил, оксатиоланил, тиан.

[099] Гетероциклические группы могут быть необязательно замещены членом, выбранным из группы, состоящей из алкокси, замещенного алкокси, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, амино, замещенного амино, аминоацила, аминоацилокси, оксиаминоацила, азидо, циано, галогена, гидроксила, кето, тиокето, карбокси, карбоксиалкила, тиоарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероциклоокси, тиола, тиоалкокси, замещенного тиоалкокси, арила, арилокси, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклической группы, гетероциклоокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -SO-алкила, -SO-замещенного алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO<sub>2</sub>-алкила, -SO<sub>2</sub>-замещенного алкила, -SO<sub>2</sub>-арила, оксо (=O) и -SO<sub>2</sub>-гетероарила. Такие гетероциклические группы могут содержать одно кольцо или несколько конденсированных колец. Примеры содержащих азот гетероциклов и гетероарилов включают без ограничения пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилпиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, фенантролин, изотиазол, феназин, изоксазол, феноксазин, фенотиазин, имидазолидин, имидазолин, пиперидин, пиперазин, индолин, морфолино, пиперидинил, тетрагидрофуранил и т. п., а также содержащие N-алкоксиазот гетероциклы. Термин «гетероциклическая группа» также включает бициклические группы, в которых любое из гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом или циклогексановым кольцом или другим гетероциклическим кольцом (например, индолил, хинолил, изохинолил, тетрагидрохинолил и т. п.).

[0100] Термин «циклоалкил» может означать без ограничения одновалентные группы, полученные из моноциклических или полициклических алкильных групп или циклоалканов, определенных в данном документе, например, насыщенные моноциклические углеводородные группы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода в кольце, в том числе без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. п. Термин «замещенный циклоалкил» может означать без ограничения моноциклическую или полициклическую алкильную группу и предусматривает замещение одним или более заместителями, например, амино, галогеном, алкилом, замещенным алкилом, карбилокси, карбилмеркапто, арилом, нитро, меркапто или сульфо, при этом эти общие группы-заместители имеют значения, которые идентичны определениям соответствующих групп, определенных в данном обозначении.

[0101] Термин «гетероциклоалкил» относится к моноциклической или полициклической алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом углерода в кольце его циклической структуры заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O, S и P. Термин «замещенный гетероциклоалкил» относится к моноциклической или полициклической алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом углерода в кольце ее циклической структуры заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O, S и P, и при этом группа содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, алкила, замещенного алкила, карбилокси, карбилмеркапто, арила, нитро, меркапто и сульфо, при этом эти общие группы-заместители имеют значения, которые идентичны определениям соответствующих групп, определенных в данном обозначении.

[0102] Термин «спироцикл» или «спироконденсированный циклоалкил» относится к полициклической алкильной группе, содержащей по меньшей мере два кольца, в которой два кольца содержат строго один общий атом в кольце. Термин «спирогетероцикл» или «спироконденсированный гетероциклоалкил» относится к спироконденсированной циклоалкильной группе, в которой по меньшей мере один атом углерода в кольце ее циклической структуры заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O, S и P. Спироконденсированный циклоалкил и спироконденсированные гетероциклоалкильные группы могут быть дополнительно определены с помощью числа их колец, например, бициклические, трициклические, тетрациклические и т. д.

[0103] Термин «мостиковый циклоалкил» или относится к полициклической алкильной группе, содержащей по меньшей мере два кольца, в которой два кольца содержат по меньшей мере три общих атома в кольце. Термин «мостиковый гетероцикл» относится к мостиковой циклоалкильной группе, в которой по меньшей мере один атом углерода в кольце ее циклической структуры заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O, S и P. Мостиковый циклоалкил и спироконденсированные гетероциклоалкильные группы могут быть дополнительно определены с помощью числа их колец, например, бициклические, трициклические, тетрациклические и т. д.

[0104] Термин «галоген» или «галогено» относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I).

[0105] Термин «C1-Сбалкил» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры (C1-C6)алкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

[0106] Термин «фармацевтически приемлемая соль», применяемый в данном документе по отношению к соединению по настоящему изобретению, означает солевую форму соединения по настоящему изобретению, а также гидраты солевой формы при наличии одной или более молекул воды. Такие солевые и гидратированные формы сохраняют биологическую активность соединения по настоящему изобретению и не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения, т. е. демонстрируют

минимальное количество либо отсутствие токсикологических эффектов. Иллюстративные «фармацевтически приемлемые соли» включают, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетатные, амсонатные (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонатные, бензонатные, бикарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, кальциевые, кальция эдетат, камзилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, клавуларииатные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдизилатные, эстолатные, эзилатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глутаматные, гликоллиларсанилатные, гексафторфосфатные, гексилрезорцинатные, гидрабиаминовые, гидробромидные, гидрохлоридные, гидроксинафтоатные, йодидные, изотионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, магниевые, малатные, малеатные, манделатные, мезилатные, метилбромидные, метилнитратные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные, N-метилглюкаминаммониевую соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенатные, фосфатные/дифосфатные, пикратные, полигалактуронатные, пропионатные, п-толуолсульфонатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, сукцинатные, сульфатные, сульфосалицилатные, сураматные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилатные, триэтиодидные и валератные соли.

[0107] Термин «изомер» относится к солям и/или соединениям, которые характеризуются одинаковым составом и молекулярной массой, однако отличаются по физическим и/или химическим свойствам. Структурные различия могут заключаться в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, соли соединений по настоящему изобретению могут содержать один или более асимметричных атомов углерода и могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей и отдельных энантиомеров или диастереомеров.

[0108] Соединения по настоящему изобретению могут существовать как в несольватированных, а также в сольватированных формах, таких как, например, гидраты.

[0109] Термин «сольват» означает форму присоединения растворителя, которая содержит либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этанолат, метанолат и т. п. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать молекулы растворителя в кристаллическом твердом состоянии при фиксированном молярном соотношении, таким образом образуя сольват. Если растворитель представляет собой воду, образованный сольват представляет собой гидрат, если растворитель представляет собой спирт, образованный сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются с помощью сочетания одной или более молекул воды с одним из веществ, где вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде  $H_2O$ , при этом в результате такого сочетания способны образовываться один или более гидратов. В гидратах молекулы воды присоединены через вторичные валентности с помощью сил межмолекулярного взаимодействия, в частности,

водородных мостиков. Твердые гидраты содержат воду в виде так называемой кристаллической воды в стехиометрических соотношениях, при этом молекулы воды не должны являться эквивалентными с точки зрения их связывающего состояния. Примеры гидратов представляют собой сесквигидраты, моногидраты, дигидраты или тригидраты. Гидраты солей соединений по настоящему изобретению являются в равной степени подходящими.

[0110] Термин «изотопное производное», упоминаемый в данном документе, относится к соединению по настоящему изобретению, которое является изотопно обогащенным или меченым (в отношении одного или более атомов соединения) при помощи одного или более стабильных изотопов. Таким образом, в данной заявке соединения по настоящему изобретению включают, например, соединения, которые являются изотопно обогащенными или мечеными при помощи одного или более атомов, таких как дейтерий.

[0111] Метастатический рак предстательной железы или метастазы относятся к раку предстательной железы, который распространился за пределы предстательной железы в другие части тела, например, кости, лимфатические узлы, печень, легкие, головной мозг.

[0112] Кастрационно-резистентный рак предстательной железы или кастрат-резистентный рак предстательной железы (или рак предстательной железы, который является кастрационно-резистентным или кастрат-резистентным) представляет собой тип рака предстательной железы, который продолжает расти, даже если количество тестостерона в организме снижается до очень низких уровней.

[0113] Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой тип рака предстательной железы, который метастазировал и продолжает расти, даже если количество тестостерона в организме снижается до очень низких уровней.

[0114] Применяемый в данном документе термин «лечение» описывает ведение и уход за субъектом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает снижение, или облегчение симптомов, или осложнений, или устранение заболевания, состояния или нарушения.

[0115] Применяемый в данном документе термин «предупреждение» описывает остановку начала симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

[0116] Термин «введение» относится к внесению средства, такого как соединение по настоящему изобретению, в организм субъекта. Связанные с ним термины «осуществлять введение» и «введение чего-либо» (и грамматические эквиваленты) относятся как к непосредственному введению, которое может представлять собой введение субъекту специалистом в области медицины или самостоятельное введение субъектом, так и/или к опосредованному введению, которое может представлять собой действие по назначению лекарственного средства. Например, лечащий врач, который дает указания пациенту в отношении самостоятельного введения лекарственного средства и/или выписывает

пациенту рецепт на лекарственное средство, осуществляет введение лекарственного средства пациенту.

[0117] Термины «совместное введение» и «осуществление совместного введения» или «комбинированная терапия» относятся как к одновременному введению (введению двух или более терапевтических средств в одно и то же время), так и к разделенному во времени введению (введению одного или более терапевтических средств в момент времени, отличный от момента введения дополнительного терапевтического средства или средств), при условии, что терапевтические средства присутствуют у пациента до некоторой степени, предпочтительно в эффективных количествах, в одно и то же время. В определенных предпочтительных аспектах одно или более соединений по настоящему изобретению, описанных в данном документе, вводят совместно в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным биологически активным средством, в том числе, в частности, противораковым средством. В особенно предпочтительных аспектах совместное введение соединений приводит к синергической активности и/или терапии, в том числе противораковой активности.

[0118] Термин «терапевтически эффективное количество», применяемый в данном документе, означает количество свободного основания соединения по настоящему изобретению, достаточное для лечения, облегчения или предупреждения указанного заболевания (например, рака предстательной железы), симптома заболевания, нарушения или состояния, или для демонстрации выявляемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект можно выявлять с помощью любой методики анализа, известной из уровня техники. Эффективное количество для конкретного субъекта может зависеть от веса тела, размера и состояния здоровья субъекта; природы и распространенности состояния, а также от необходимости введения субъекту дополнительных терапевтических средств. Терапевтически эффективные количества для заданной ситуации можно определять с помощью стандартных экспериментов, находящихся в рамках навыков и мнения клинициста.

[0119] Термин «С<sub>max</sub>», применяемый в данном документе, относится к наблюдаемой максимальной (пиковой) концентрации указанного соединения в плазме крови у субъекта после введения дозы данного соединения субъекту.

[0120] Термин «AUC», применяемый в данном документе, относится к общей площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, которая представляет собой меру воздействия соединения, представляющего интерес, и представляет собой интеграл от кривой зависимости концентрации от времени после введения однократной дозы или в состоянии равновесия. AUC выражают в единицах, представляющих собой нг\*ч./мл (нг х ч./мл), где «Н» относится к часам.

[0121] Термин «AUC<sub>tau</sub>», применяемый в данном документе, относится к AUC от 0 часов до конца интервала введения доз.

[0122] Термин «AUC<sub>0-24</sub>» означает AUC от 0 часов до 24 часов после введения однократной дозы.

[0123] Термин «контролируемое высвобождение» или «CR», применяемый в данном документе в отношении лекарственной формы для перорального применения, относится к ситуации, в которой соединение по настоящему изобретению высвобождается из лекарственной формы в соответствии с предварительно определенным профилем, который может включать время и место осуществления высвобождения после перорального введения и/или указанную скорость высвобождения в течение указанного промежутка времени.

[0124] Термин «средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение», применяемый в данном документе в отношении лекарственной формы для перорального применения по настоящему изобретению, относится к одному или более веществам или материалам, которые модулируют высвобождение соединения по настоящему изобретению из лекарственной формы. Средства, обеспечивающие контролируемое высвобождение, могут представлять собой материалы, которые являются органическими или неорганическими, встречающимися в природе или синтетическими, такие как полимерные материалы, триглицериды, производные триглицеридов, жирные кислоты и соли жирных кислот, тальк, борная кислота, коллоидный диоксид кремния и их комбинации.

[0125] Термин «кишечнорастворимая оболочка», применяемый в данном документе в отношении лекарственной формы по настоящему изобретению, относится к pH-зависимому материалу, который окружает ядро, содержащее соединение по настоящему изобретению, и который по сути остается неизменным в кислой среде желудка, но который растворяется при pH среды кишечника.

[0126] Термин «устойчивый к действию желудочного сока» или «GR» применительно к лекарственной форме CR для перорального применения, описанной в данном документе, означает, что высвобождение соединения по настоящему изобретению в желудке субъекта не должно превышать 5%, 2,5%, 1% или 0,5% от общего количества соединения по настоящему изобретению в лекарственной форме.

[0127] Термин «лекарственная форма для перорального применения», применяемый в данном документе, относится к фармацевтическому продукту в виде лекарственного препарата, который содержит указанное количество (дозу) соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват и неактивные компоненты (вспомогательные вещества), составленные в конкретную конфигурацию, которая является подходящей для перорального введения, такую как таблетка, жидкость или капсула для перорального применения. В одном варианте осуществления композиции представлены в форме таблетки, которая может иметь риск.

[0128] Термин «носитель», применяемый в настоящем изобретении, охватывает фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, как, например, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсуляции, участвующий в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

[0129] Термин «приблизительно» как часть количественного выражения, такого как «приблизительно X», включает любое значение, которое на 10% выше или ниже чем X, а также включает любое численное значение, которое находится в диапазоне от X-10% до X+10%. Таким образом, например, вес, составляющий приблизительно 40 г, включает вес, составляющий от 36 г до 44 г.

[0130] Термин «содержащий» или «содержит» применительно к конкретной лекарственной форме, композиции, применению, способу или процессу, описанному или заявляемому в данном документе, означает, что лекарственная форма, композиция, применение, способ или процесс включают все перечисленные элементы в конкретном описании или пункте формулы изобретения, но не исключают другие элементы. Выражение «по сути состоит из» и «по сути состоящий из» означает, что описываемая или заявляемая композиция, лекарственная форма, способ, применение или процесс не исключают другие материалы или стадии, которые существенно не влияют на перечисленные физические, фармакологические, фармакокинетические свойства или терапевтические эффекты композиции, лекарственную форму, способ, применение или процесс. Выражение «состоит из» и «состоящий из» означает исключение более чем следовых элементов других ингредиентов и существенных стадий способа или процесса.

[0131] Выражение «в условиях натошак» или «состояние натошак», применяемое для описания субъекта, означает, что субъект не принимал пищу в течение по меньшей мере 4 часов до момента времени, представляющего интерес, такого как время введения соединения по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления субъект, находящийся в состоянии натошак, не принимал пищу в течение по меньшей мере любых из 6, 8, 10 или 12 часов до введения соединения по настоящему изобретению.

[0132] Выражение «в условиях не натошак» или «состояние не натошак», применяемое в данном документе для описания субъекта, означает, что субъект принимал пищу менее чем за 4 часа до момента времени, представляющего интерес, такого как время введения соединения по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления субъект, находящийся в состоянии не натошак, принимал пищу в течение по меньшей мере любых из 3, 2, 1 или 0,5 часа до введения соединения по настоящему изобретению.

[0133] Применяемый в данном документе термин «противораковое средство» применяют для описания противоракового средства или терапевтического средства, вводимого одновременно с противораковым средством (например, палоносетроном), с которым может быть введено совместно и/или составлено совместно с соединением по настоящему изобретению для лечения рака и побочных эффектов, ассоциированных с лечением рака. Такие средства включают, например, эверолимус, трабектедин, абраксан, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниб, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурин, вандетаниб, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор TK EGFR, ингибитор киназы Auroга, модулятор PIK-1, ингибитор Bcl-2, ингибитор HDAC, ингибитор c-MET, ингибитор PARP, ингибитор Cdk, ингибитор TK

EGFR, ингибитор IGFR-ТК, антитело к HGF, ингибитор киназы PI3, ингибитор АКТ, ингибитор mTORC1/2, ингибитор JAK/STAT, ингибитор контрольной точки 1 или 2, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор киназы Мар-киназы (mek), антитело к ловушке VEGF, пеметрексед, эрлотиниб, дазатаниб, нилотиниб, декатаниб, панитумумаб, амрубицин, ореговомаб, Lер-ету, нолатрексед, azd2171, батабулин, офатумумаб, занолимумаб, эдотекарин, тетрандрин, рубитекан, тесмилифен, облимерсен, тицилимумаб, ипилимумаб, госсипол, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитид, гиматекан, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, лукантон, LY317615, нейрадиаб, витеспан, Rta 744, Sdx 102, талампанель, атразентан, Xr 311, ромидепсин, ADS-100380, сунитиниб, 5-фторурацил, вориносат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, липосомальный доксорубицин, 5'-дезоксид-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, ZK-304709, селициклиб; PD0325901, AZD-6244, капецитабин, L-глутаминовую кислоту, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил]-, динатриевую соль, гептагидрат, камптотецин, PEG-меченный иринотекан, тамоксифен, торемифена цитрат, анастразол, эксеместан, летрозол, DES (диэтилстилбэстрол), эстрадиол, эстроген, конъюгированный эстроген, бевацизумаб, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)индолилхинолон, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, гозерелина ацетат, лейпролида ацетат, трипторелина памоат, медроксипрогестерона ацетат, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, ралоксифен, бикалутамид, флутамид, нилутамид, мегестрола ацетат, CP-724714; TAK-165, НКI-272, эрлотиниб, лапатаниб, канертиниб, антитело к АВХ-EGF, эрбитукс, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниб, BMS-214662, типифарниб; амифостин, NVP-LAQ824, субероиланилидгидроксамовую кислоту, вальпроевую кислоту, трихостатин А, FK-228, SU11248, сорафениб, KRN951, аминоклутетимид, арнсакрин, анагрелид, L-аспарагиназу, вакцину на основе бацилл Кальметта-Герена (BCG), адриамицин, блеомицин, бусерелин, бусульфид, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клодронат, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, диэтилстилбэстрол, эпирубицин, флударабин, флуорокортизон, флуоксиместерон, флутамид, гливек, гемцитабин, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, лейпролид, левамизол, ломустин, мехлоретамин, мелфалан, 6-меркаптопурин, месну, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, октреотид, оксалиплатин, памидронат, пентостатин, пликамицин, порфимер, прокарбазин, ралтитрексид, ритуксимаб, стрептозоцин, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепу, третиноин, виндезин, 13-цис-ретиноевую кислоту, фенилаланин мустард, урацил мустард, эстрамустин, алтретамин, флоксуридин, 5-деооксиуридин, цитозина арабинозид, 6-меркаптопурин, дезоксиформин, кальцитриол, валрубицин, митрамицин, винбластин, винорелбин, топотекан, разоксин, маримастат, COL-3, неовастат, BMS-275291, скваламин, эндостатин, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкин-12, IM862, ангиостатин, витаксин, дролоксифен, идоксифен, спиронолактон, финастерид, цимитидин, трастузумаб, денилейкин дифтитокс, gefитиниб, бортезимиб, паклитаксел, не содержащий кремофор паклитаксел, доцетаксел, эпитилон В, BMS-247550,

BMS-310705, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, пипендоксифен, ERA-923, арзоксифен, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, топотекан, РТК787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицин, 40-O-(2-гидроксиэтил)рапамицин, темсиролимус, AP-23573, RAD001, АВТ-578, ВС-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнин, ZM336372, L-779,450, PEG-филграстим, дарбэпозтин, эритропозтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, золендронат, преднизон, цетуксимаб, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, гистрелин, пегилированный интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2а, пегилированный интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2b, азациитидин, PEG-L-аспарагиназу, леналидомид, гемтузумаб, гидрокортизон, интерлейкин-11, дексразоксан, алемтузумаб, полностью транс-ретиноевую кислоту, кетоконазол, интерлейкин-2, мегэстрол, иммуноглобулин, азотистый иприт, метилпреднизолон, ибритгумомаб тиуксетан, андрогены, децитабин, гексаметилмеламин, бексаротен, тоситумомаб, триоксид мышьяка, кортизон, эдитронат, митоган, циклоспорин, липосомальный даунорубицин, аспарагиназу Edwina, стронций 89, касопитант, нетупитант, антагонист рецептора NK-1, палоносетрон, апрепитант, дифенгидрамин, гидроксизин, метоклопрамид, лоразепам, алпразолам, галоперидол, дроперидол, дронабинол, дексаметазон, метилпреднизолон, прохлорперазин, гранисетрон, ондансетрон, доласетрон, трописетрон, PEG-филграстим, эритропозтин, эпоэтин альфа, дарбэпозтин альфа и их смеси. В одном варианте осуществления противораковое средство выбрано из группы, состоящей из абиратерона, эстрамустина, доцетаксела, кетоконазола, гозерелина, гистрелина, трипторелина, бусерелина, ципротерона, флутамида, бикалутамида, нилутамида, памидроната и золендроната. В одном варианте осуществления противораковое средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора FLT-3, ингибитора андрогенового рецептора, ингибитора VEGFR, ингибитора EGFR TK, ингибитора киназы Aurora, модулятора PIK-1, ингибитора Bcl-2, ингибитора HDAC, ингибитора c-Met, ингибитора PARP, ингибитора CDK 4/6, антитела к HGF, ингибитора IGFR TK, ингибитора киназы PI3, ингибитора АКТ, ингибитора JAK/STAT, ингибитора контрольной точки 1, ингибитора контрольной точки 2, ингибитора киназы фокальной адгезии, ингибитора киназы Маркиназы, антитела к ловушке VEGF и средства химической кастрации.

[0134] В одном варианте осуществления противораковое средство выбрано из группы, состоящей из темозоломида, капецитабина, иринотекана, тамоксифена, анастразола, эксеместана, летрозолола, DES, эстрадиола, эстрогена, бевацизумаба, гозерелина ацетата, лейпролида ацетата, трипторелина памоата, медроксипрогестерона ацетата, гидроксипрогестерона капроата, ралоксифена, мегэстрола ацетата, карбоплатина, цисплатина, дакарбазина, метотрексата, винбластин, винорелбина, топотекана, финастерида, арзоксифена, фулвестранта, преднизона, абиратерона, энзалутамида, апалутамида, даролутамида, сипулейцела-Т, пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, атезолизумаба (Tecentriq), авелумаба (Bavencio), дурвалумаба (Imfinzi), доцетаксела (Taxotere), кабазитаксела (Jevtana), митоксантрона (Novantrone), эстрамустина (Emcyt),

доцетаксела, кетоконазола, гистрелина, трипторелина, бусерелина, ципротерона, флутамида, бикалутамида, нилутамида, памидроната и золедроната.

[0135] Ацетат абиратерона представляет собой коммерчески доступное лекарственное средство для лечения метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы, разработанное Janssen и продающееся под торговым названием Zytiga®.

[0136] Формы единственного числа применяются в данном описании для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта данной формы единственного числа. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0137] Термин «и/или» применяется в данном описании для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[0138] Термины «пациент» и «субъект» применяются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к млекопитающему, например, к человеку, мышши, крысе, морской свинке, собаке, кошке, лошади, корове, свинье или примату, отличному от человека, такому как обезьяна, шимпанзе, бабуин или резус.

[0139] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека.

[0140] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого был диагностирован рак предстательной железы.

[0141] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого был диагностирован метастатический рак предстательной железы.

[0142] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого был диагностирован кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[0143] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого был диагностирован метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

#### Соединения по НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

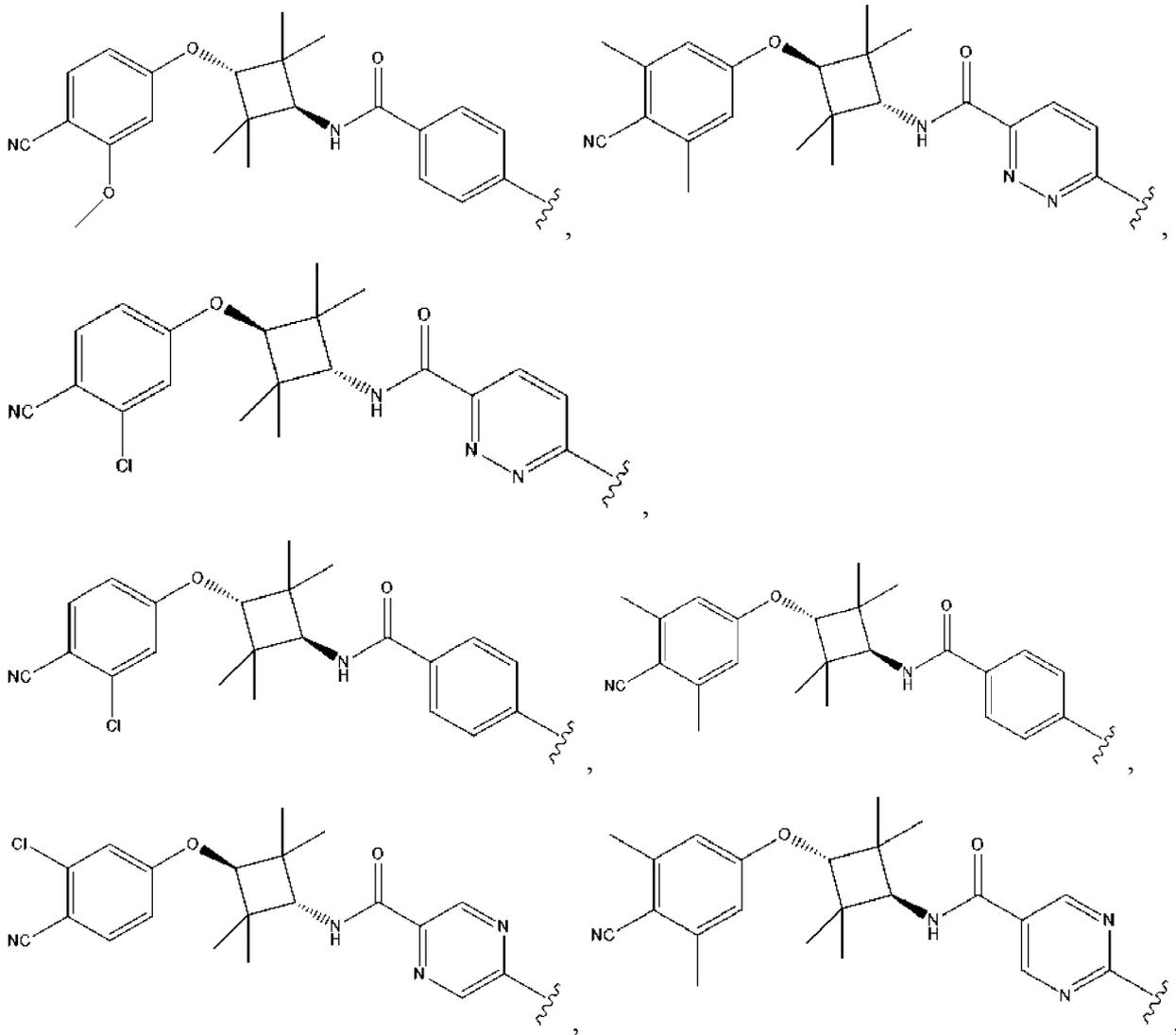
[0144] В одном аспекте настоящая заявка относится к бифункциональным или мультифункциональным соединениям, применимым для регулирования активности белка с помощью индуцирования разрушения белка-мишени. В некоторых вариантах осуществления бифункциональное соединение содержит фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, и фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, предпочтительно связанный посредством линкерного фрагмента, как далее описано в данном документе, где фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, связан с фрагментом, целенаправленно воздействующим на белок, и при этом фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, распознает белок убиквитинового пути (например, убиквитинлигазу, предпочтительно убиквитинлигазу E3) и фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, распознает белок-мишень таким образом, что разрушение белка-мишени происходит, если белок-мишень помещают в непосредственной близости от убиквитинлигазы, что таким образом приводит к разрушению белка-мишени/подавлению

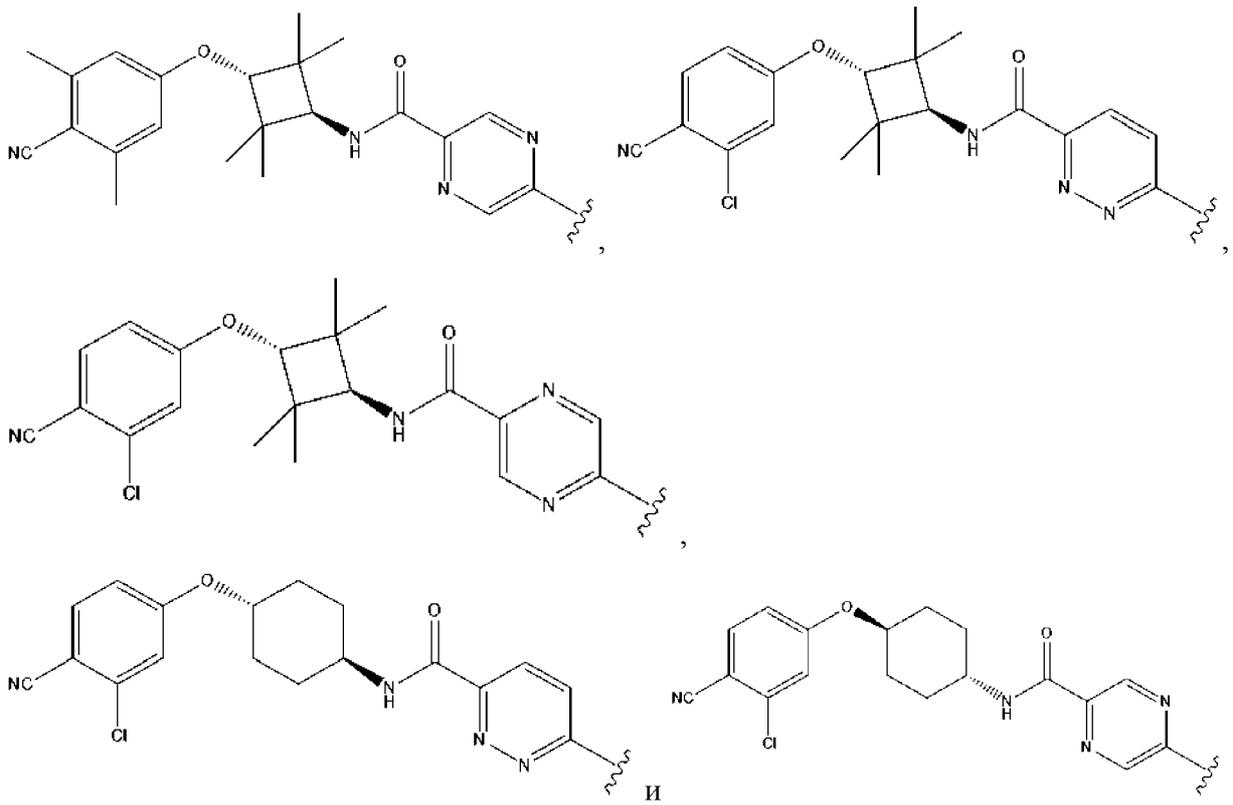
его эффектов и контролю уровней белка. В некоторых вариантах осуществления бифункциональное соединение содержит связанный CLM, например, связанный ковалентно, непосредственно или опосредованно с химическим линкером L и РТМ, которое может быть изображена как

РТМ-L-CLM.

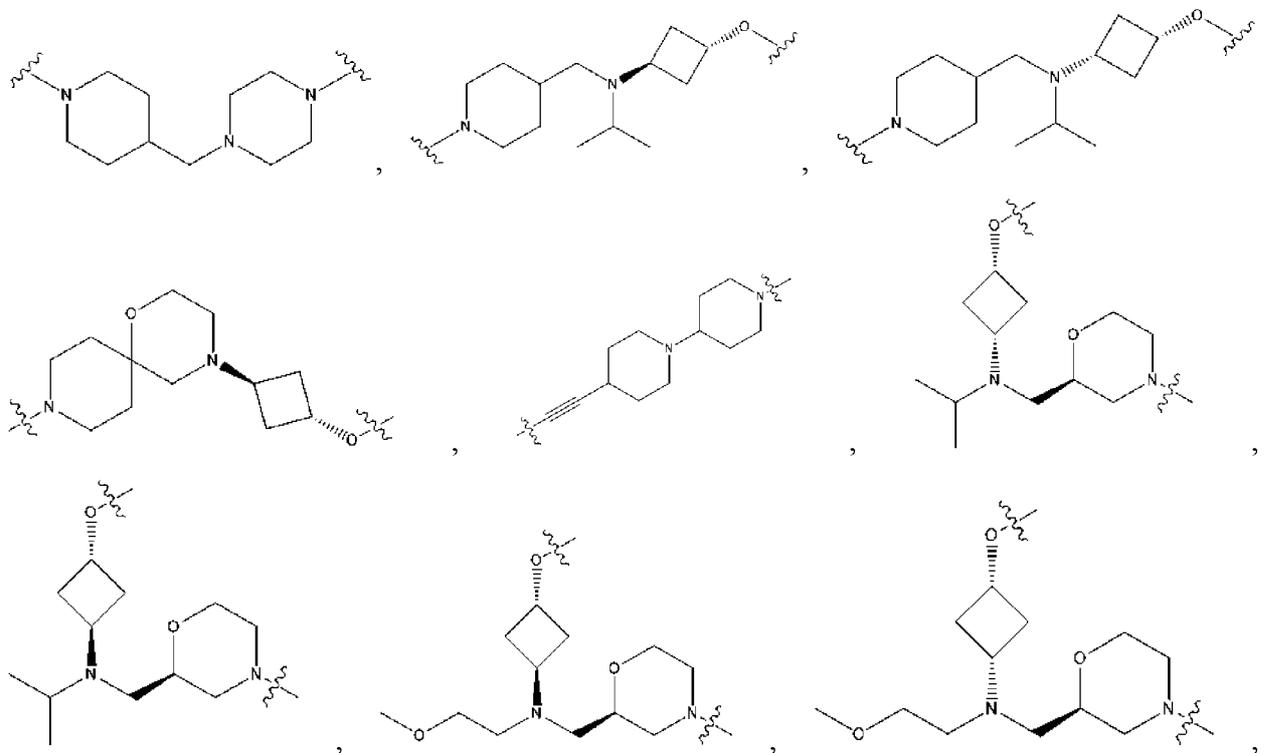
[145] CLM распознает и связывается с церебллоном, убиквитинлигазой E3. РТМ представляет собой низкомолекулярный фрагмент, связывающий белок, который связывает и рекрутирует внутриклеточный белок-мишень или полипептид-мишень, приводя его в непосредственную близость с CLM для осуществления разрушения белка-мишени, что приводит к убиквитинированию белка-мишени. В некоторых вариантах осуществления РТМ представляет собой фрагмент, связывающийся с AR (ABM).

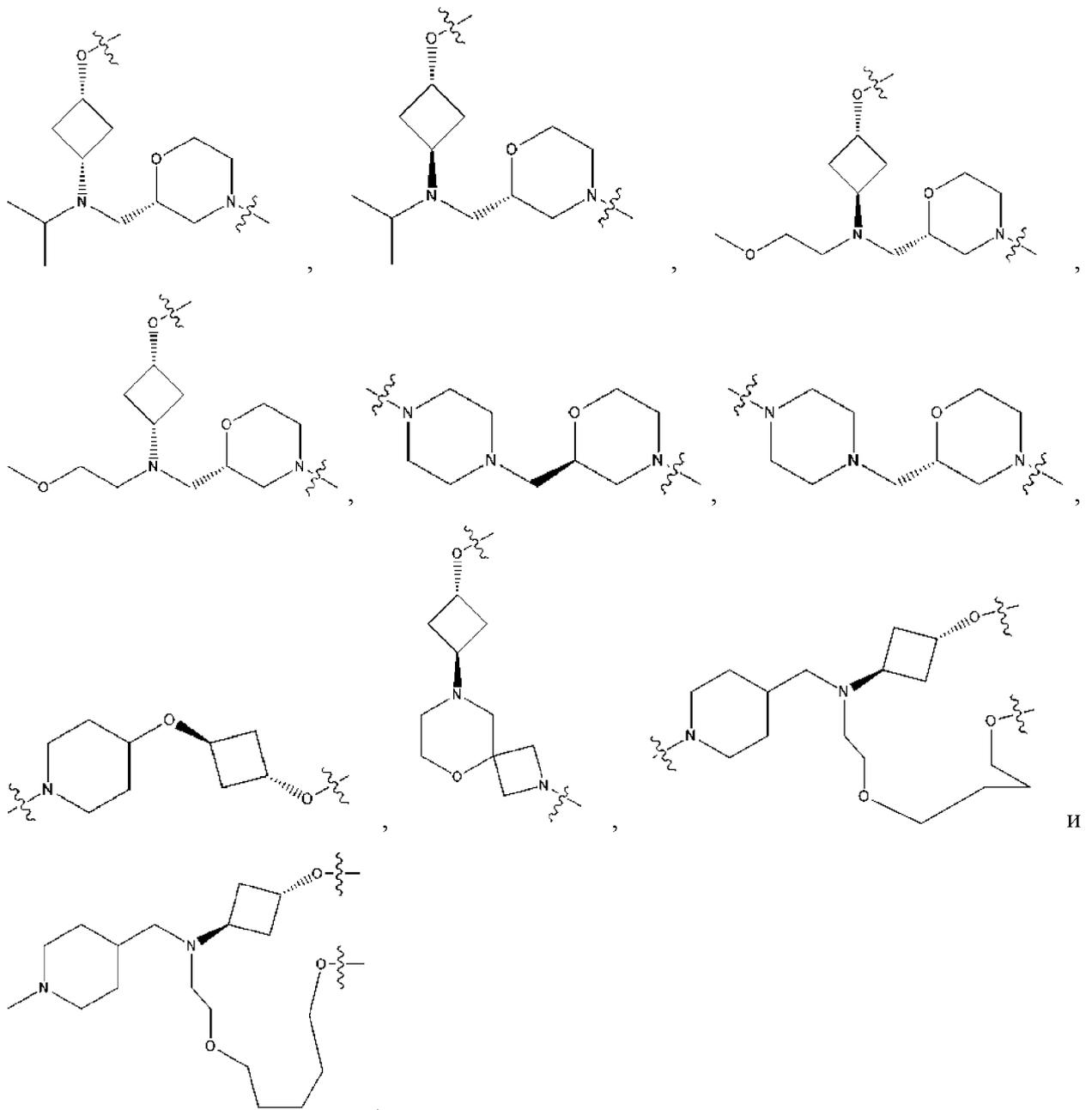
[146] В любом из соединений, описанных в данном документе, РТМ предусматривает следующие химические структуры:



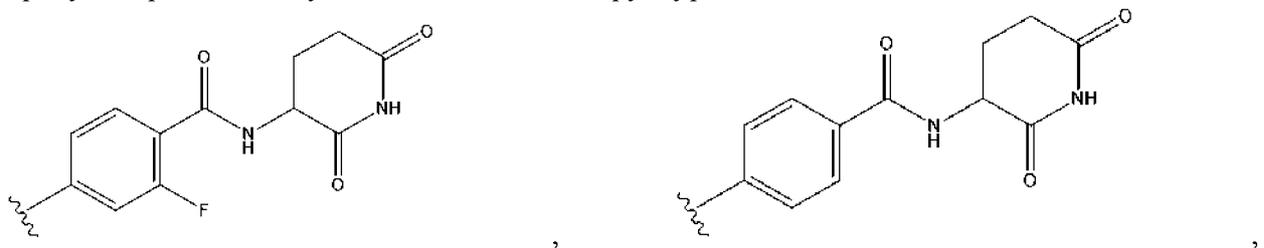


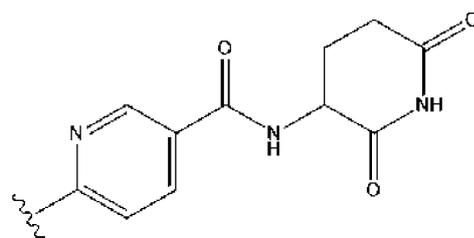
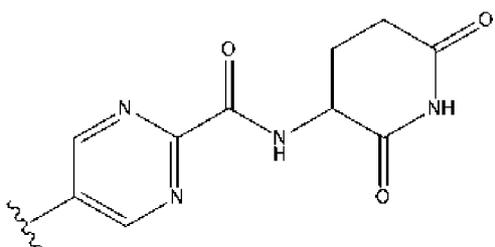
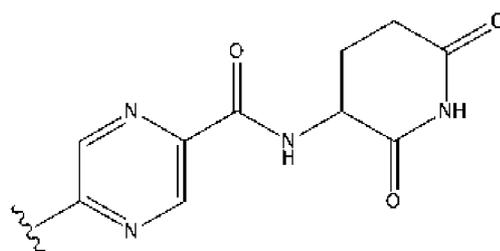
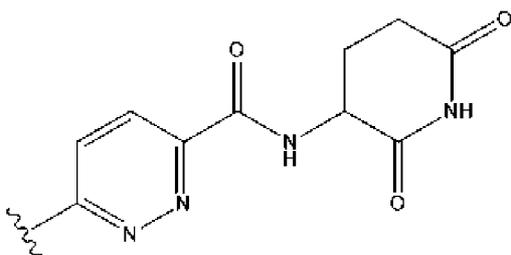
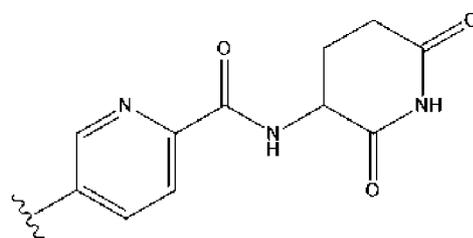
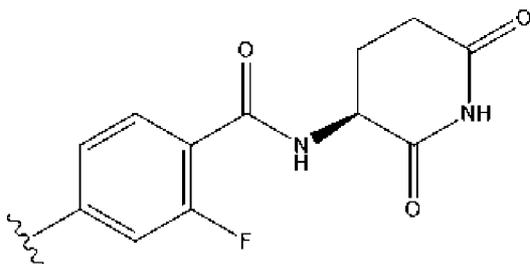
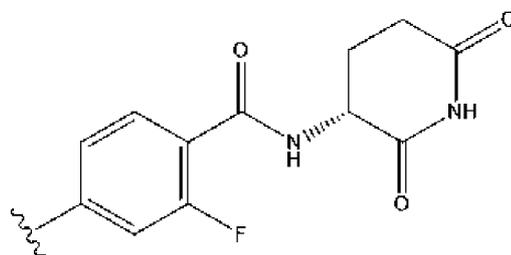
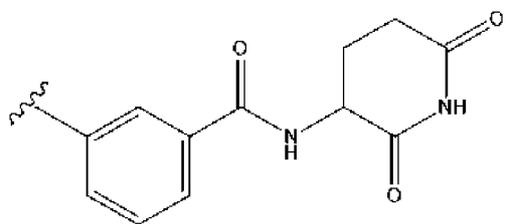
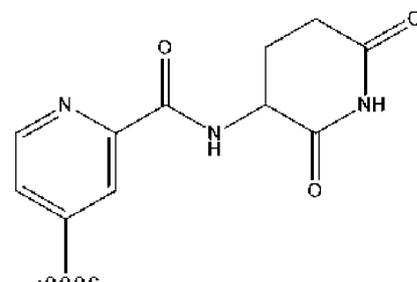
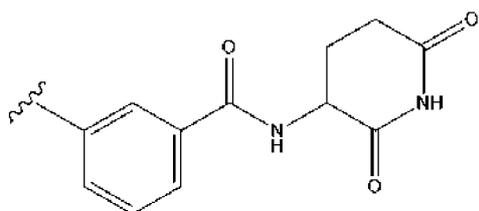
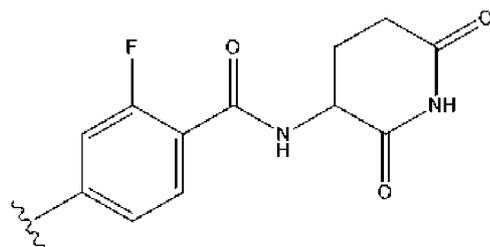
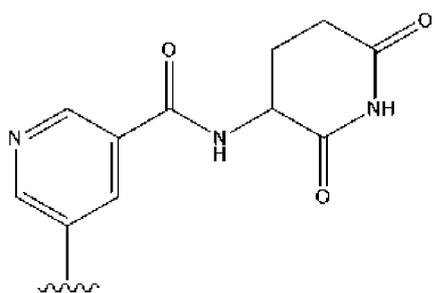
[147] В любом из соединений, описанных в данном документе, L предусматривает следующие химические структуры:

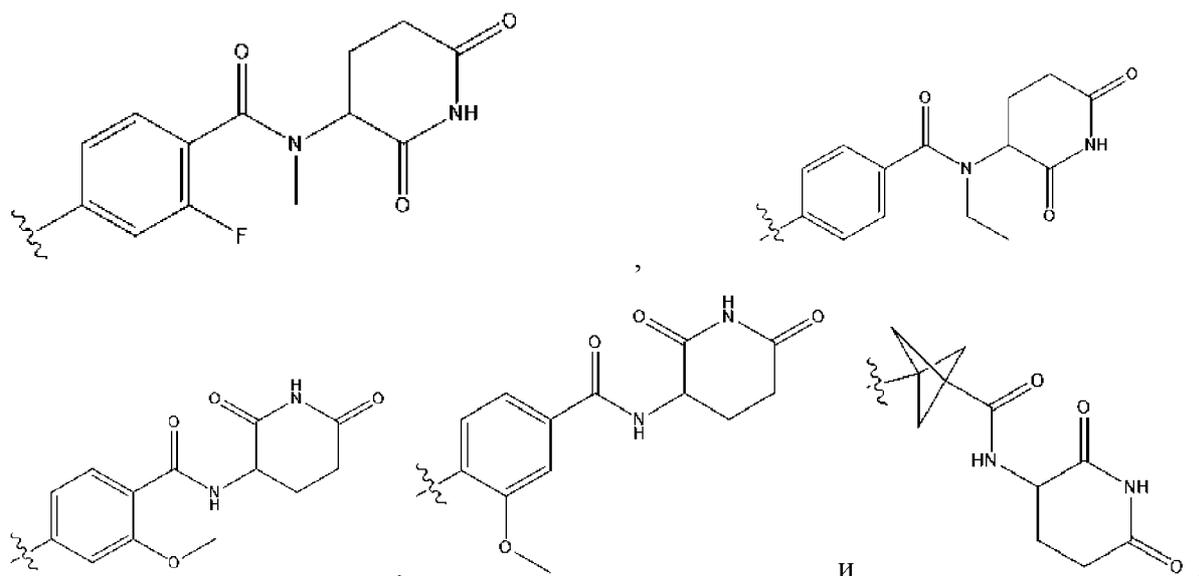




[148] В любом из соединений, описанных в данном документе, CLM предусматривает следующие химические структуры:







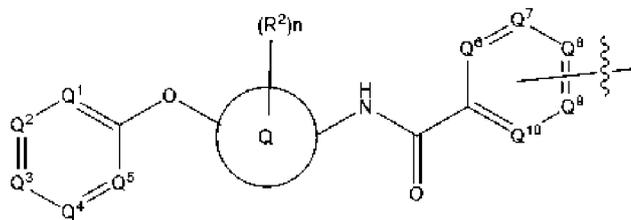
[149] В другом аспекте настоящая заявка относится к бифункциональному соединению, характеризующемуся структурой

ABM-L-CLM,

или его фармацевтически приемлемым соли, сольвату, энантиомеру, стереоизомеру или изотопному производному,

где

(а) АВМ представляет собой фрагмент, связывающийся с андрогеновым рецептором (AR), характеризующийся структурой



где

каждый из Q1, Q2, Q3, Q4 и Q5 независимо представляет собой CR1 или N;



представляет собой 4-6-членный циклоалкил, С6-С10арил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 4-6-членный гетероарил, где гетероциклоалкил или гетероарил содержит 0-4 гетероатома;

каждый из Q6, Q7, Q8, Q9 и Q10 независимо представляет собой CR3 или N;

каждый R1 независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкокси, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена;

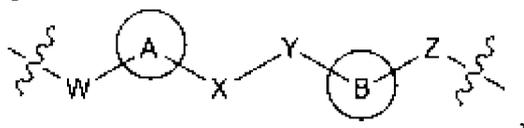
каждый R2 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкокси, где алкил или алкоксигруппа необязательно

замещены одним или более атомами галогена;

каждый R3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного H, линейного или разветвленного C1-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-Сбалкоксии, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

(b) L представляет собой химический линкерный фрагмент, характеризующийся структурой



где

ABM связан с W, и CLM связан с Z; или

ABM связан с Z, и CLM связан с W;

W отсутствует или представляет собой  $\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}$ ;



представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероцикл или спиробициклический гетероциклоалкил, где каждое кольцо в спиробицикле является 4-7-членным;

X представляет собой -CH2- или отсутствует;

Y представляет собой -NR6-, -O- или отсутствует;



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл;

Z представляет собой -C(R7)2-, -NR7-, -O- или отсутствует;

R6 представляет собой H, линейный или разветвленный C1-балкил, линейный или

разветвленный C1-балкоксии-C1-балкил или  $\text{---}(\text{CH}_2)_p\text{---O---}(\text{CH}_2)_q\text{---O---}$ , где  $\text{---}$  указывает на связь

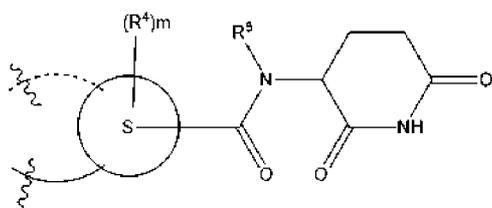
с Y, и  $\text{---}$  указывает на связь с ;

каждый R7 независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного или разветвленного C1-балкила и линейного или разветвленного C1-балкоксии;

p равняется 1, 2, 3 или 4; и

q равняется 1, 2, 3, 4 или 5;

(c) CLM представляет собой фрагмент, связывающийся с цереблон-содержащей убиквитинлигазой E3, характеризующийся структурой



где



представляет собой С6-С10арил, 4-7-членный гетероарил или мостиковый бициклический циклоалкил;



указывает на присоединение линкерного фрагмента L к кольцу S с помощью одной или двух ковалентных связей;

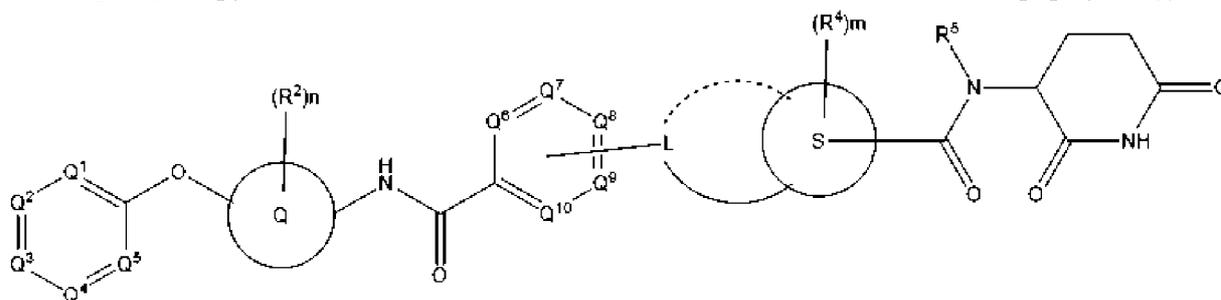
каждый R4 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкокси, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена;

R5 представляет собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный С1-Сбалкил или необязательно замещенный линейный или разветвленный С1-Сбалкокси, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена;

и

m равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

[150] В другом аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I),



(I)

[151] или его фармацевтически приемлемым соли, сольвату, энантиомеру, стереоизомеру или изотопному производному,

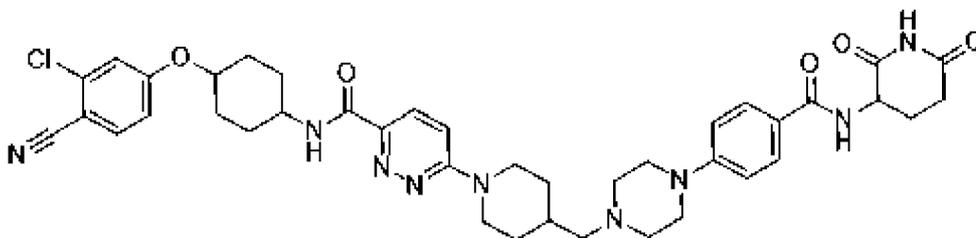
где все переменные определены в данном документе.

[152] В некоторых вариантах осуществления, если  представляет собой

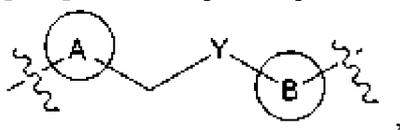
пиридил,  представляет собой тетраметилциклобутил, Q2 представляет собой CR1, и Q4 представляет собой CR1, то R1 не представляет собой хлор.

[153] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) не представляет собой N-(4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид.

[154] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) не представляет собой



[155] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



где



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл;

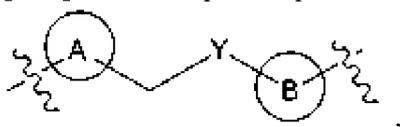
Y представляет собой -NR<sub>6</sub>-, -O- или отсутствует;

R<sub>6</sub> представляет собой H, линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-алкил или линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-алкокси; и



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл.

[156] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



где



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл;

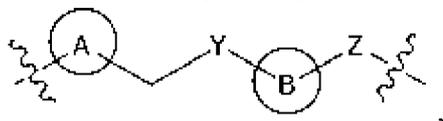
Y представляет собой -NR<sub>6</sub>- или -O-;

R<sub>6</sub> представляет собой H, линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-алкил или линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-алкокси; и



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл.

[157] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



где



представляет собой пиперидинил или морфолинил;

Y представляет собой -NR<sub>6</sub>- или -O-;



представляет собой циклобутил; и

Z представляет собой -O-.

[158] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



где



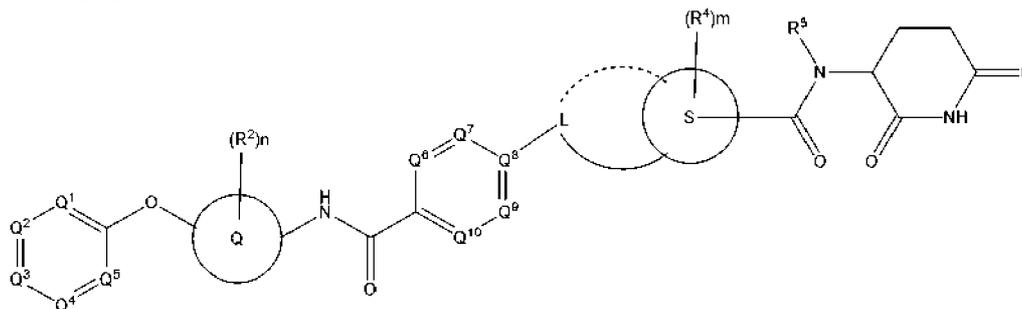
представляет собой пиперидинил или морфолинил; и



представляет собой пиперазинил.

[159] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой пиперидинил.

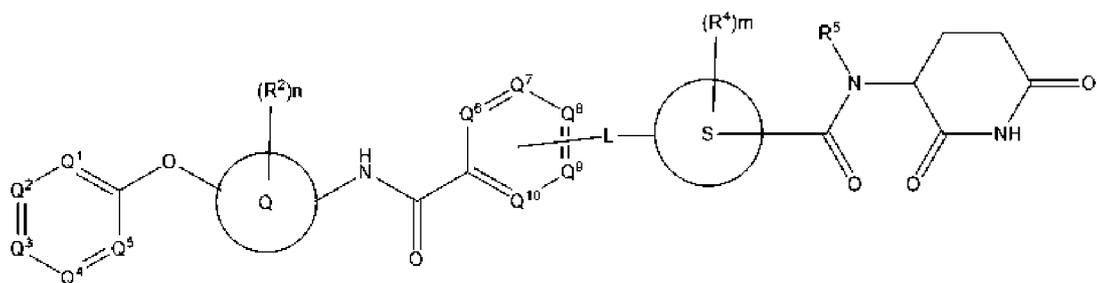
[160] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Ib),



(Ib),

где все переменные определены в данном документе.

[161] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Ic),



(Ic),

где все переменные определены в данном документе.

[162] В некоторых вариантах осуществления каждый из Q1-Q5 представляет собой CR1. В некоторых вариантах осуществления от 1 до 3 из Q1-Q5 представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления строго 1 из Q1-Q5 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления строго 2 из Q1-Q5 представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления строго 3 из Q1-Q5 представляют собой N.

[163] В некоторых вариантах осуществления каждый из Q6-Q10 представляет собой CR1. В некоторых вариантах осуществления от 1 до 3 из Q6-Q10 представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления строго 1 из Q6-Q10 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления строго 2 из Q6-Q10 представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления строго 3 из Q6-Q10 представляют собой N.

[164] В некоторых вариантах осуществления Q1 представляет собой CH, Q2 представляет собой C(CH3), Q3 представляет собой C(CN), Q4 представляет собой C(CH3) и Q5 представляет собой CH.

[165] В некоторых вариантах осуществления Q1 представляет собой CH, Q2 представляет собой C(OCH3), Q3 представляет собой C(CN), Q4 представляет собой CH и Q5 представляет собой CH.

[166] В некоторых вариантах осуществления Q1 представляет собой CH, Q2 представляет собой C(Cl), Q3 представляет собой C(CN), Q4 представляет собой CH и Q5 представляет собой CH.

[167] В некоторых вариантах осуществления R1 выбран из группы, состоящей из CN и CH3. В некоторых вариантах осуществления R1 выбран из группы, состоящей из CN и OCH3. В некоторых вариантах осуществления R1 выбран из группы, состоящей из CN и Cl. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R1 представляет собой CF3.

[168] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой 4-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой циклобутил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой

циклопентил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой циклогексил.

[169] В некоторых вариантах осуществления  $n$  равняется 0. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равняется 1. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равняется 2. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равняется 3. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равняется 4.

[170] В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой линейный или разветвленный C1-Сбалкил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой  $n$ -пропил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой  $n$ -бутил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой гексил.

[171] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил. В некоторых вариантах

осуществления  представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления

 представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах осуществления 

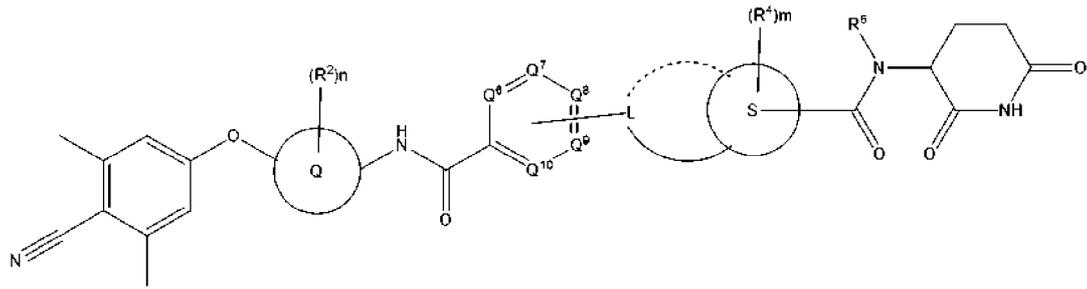
представляет собой пиридазинил. В некоторых вариантах осуществления 

представляет собой пиримидинил. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой пиразинил.

[172] В некоторых вариантах осуществления каждый R4 независимо выбран из группы, состоящей из F, метокси, этокси, метила и этила. В некоторых вариантах осуществления каждый R4 независимо выбран из группы, состоящей из F, метокси и метила.

[173] В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 0. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 1. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 2.

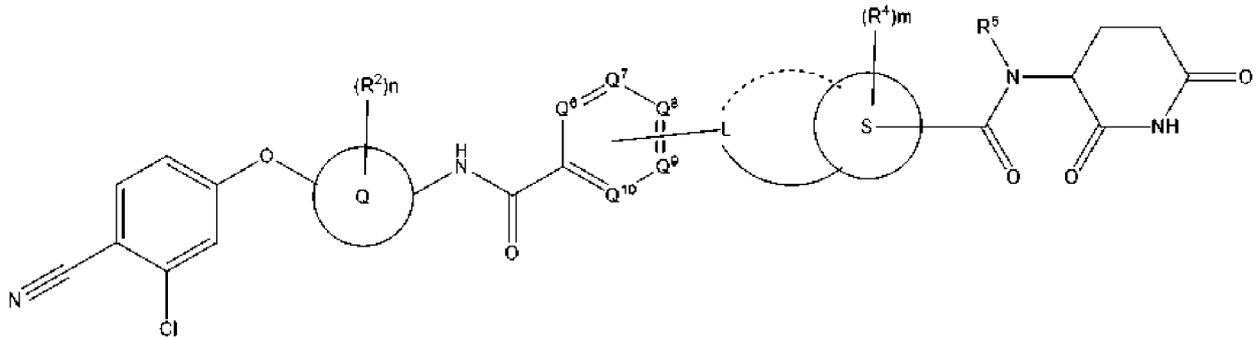
[174] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Id),



(Id),

где все переменные определены в данном документе.

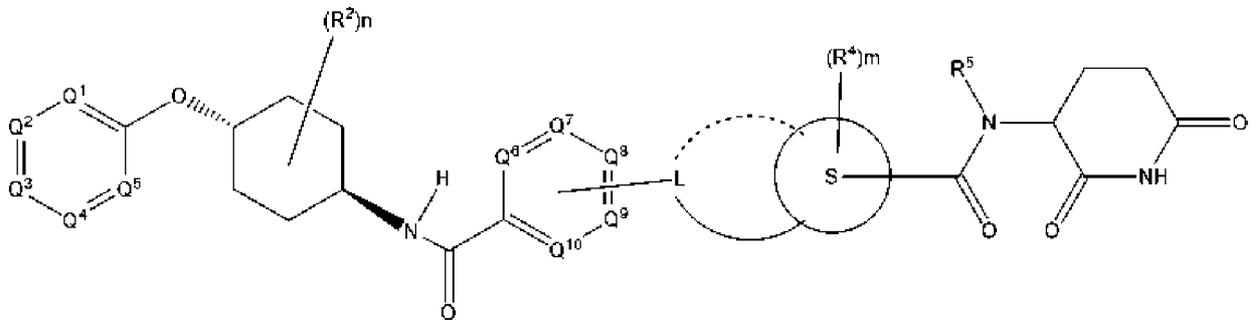
[175] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Ie),



(Ie),

где все переменные определены в данном документе.

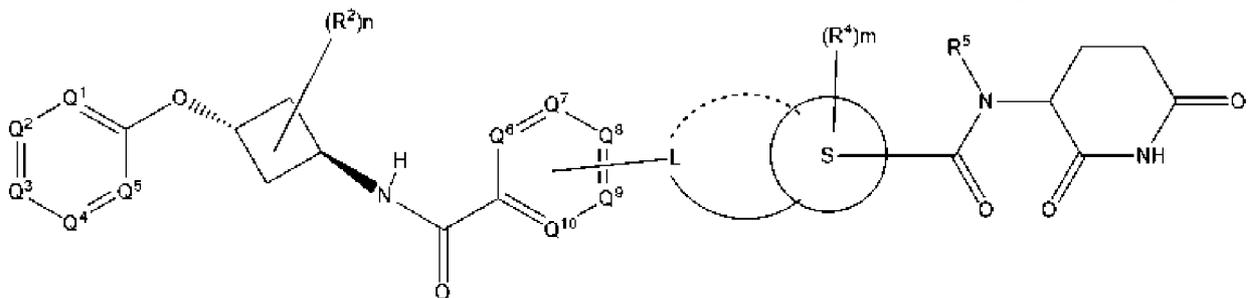
[176] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (If),



(If),

где все переменные определены в данном документе.

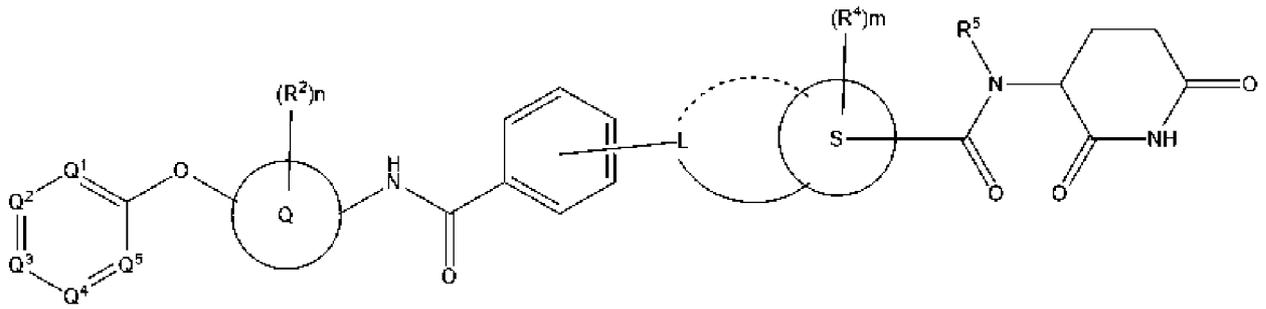
[177] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Ig),



(Ig),

где все переменные определены в данном документе.

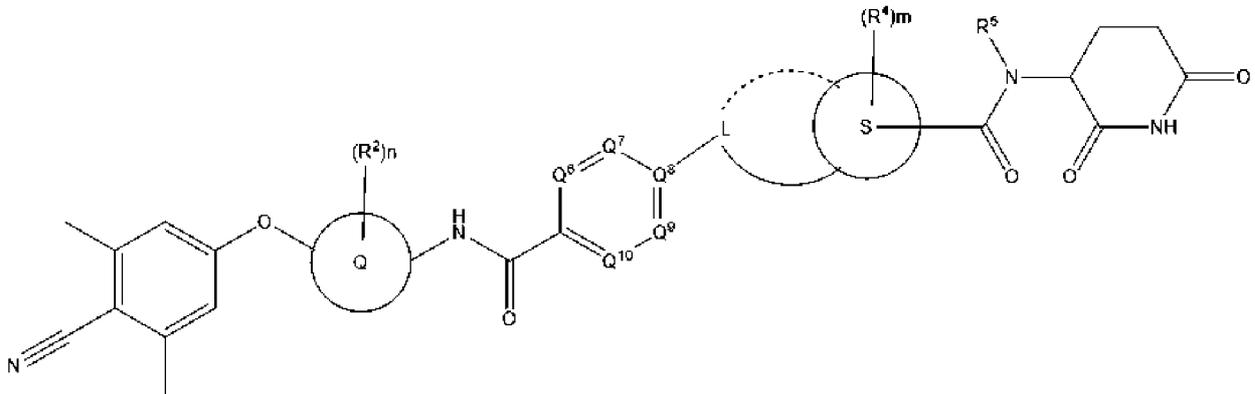
[178] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Ih),



(Ih),

где все переменные определены в данном документе.

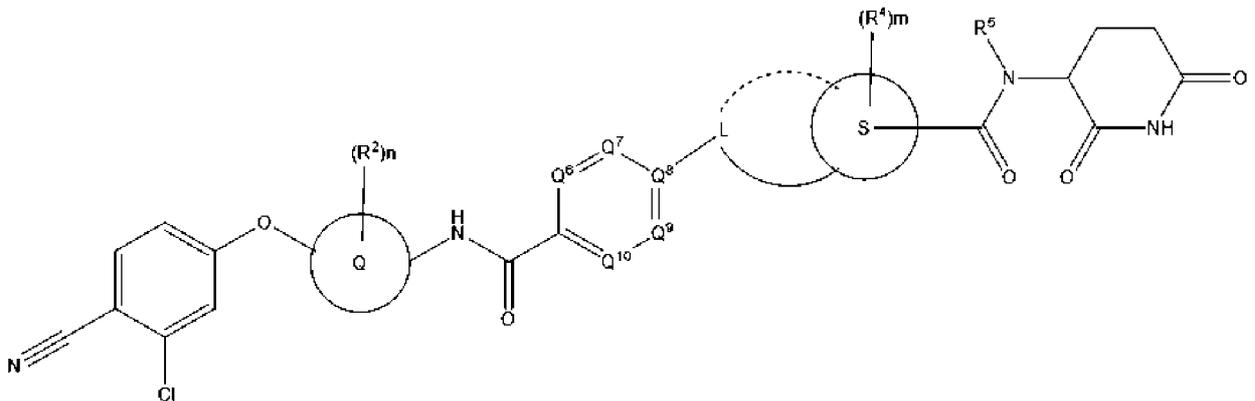
[179] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Ii),



(Ii),

где все переменные определены в данном документе.

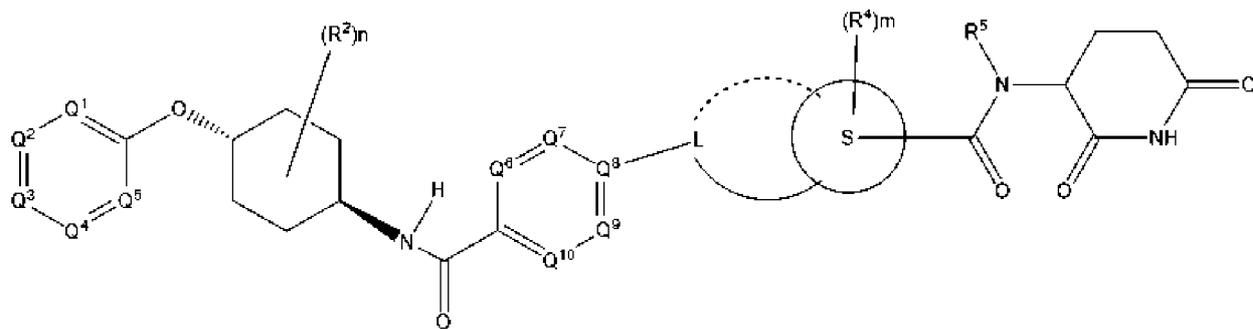
[180] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Ij),



(Ij),

где все переменные определены в данном документе.

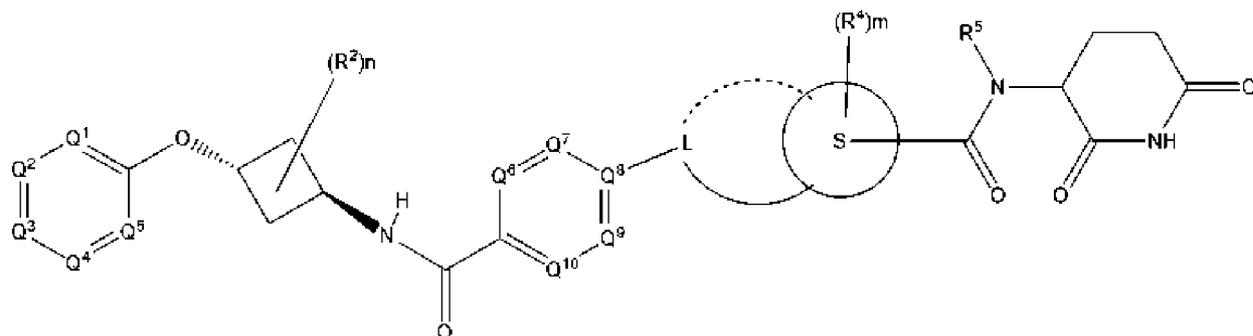
[181] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Ik),



(Ik),

где все переменные определены в данном документе.

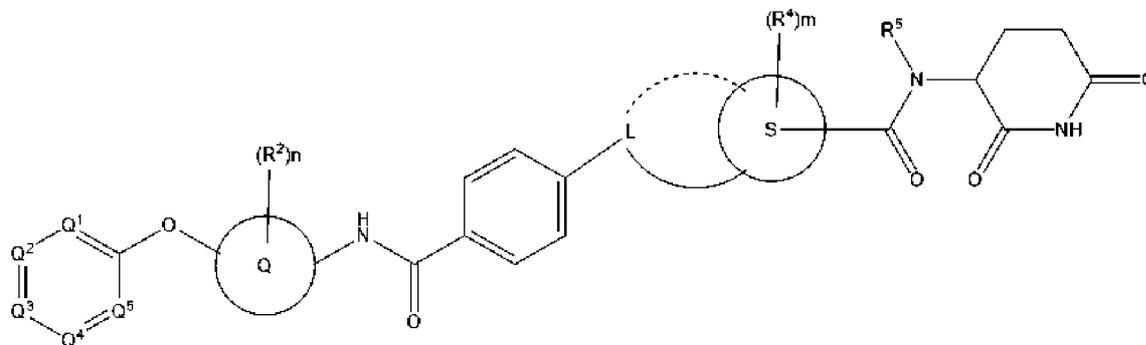
[182] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (II),



(II),

где все переменные определены в данном документе.

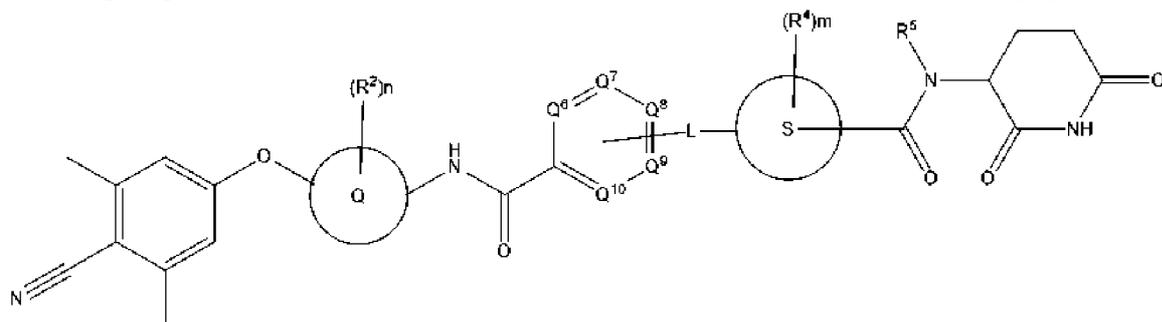
[183] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Im),



(Im),

где все переменные определены в данном документе.

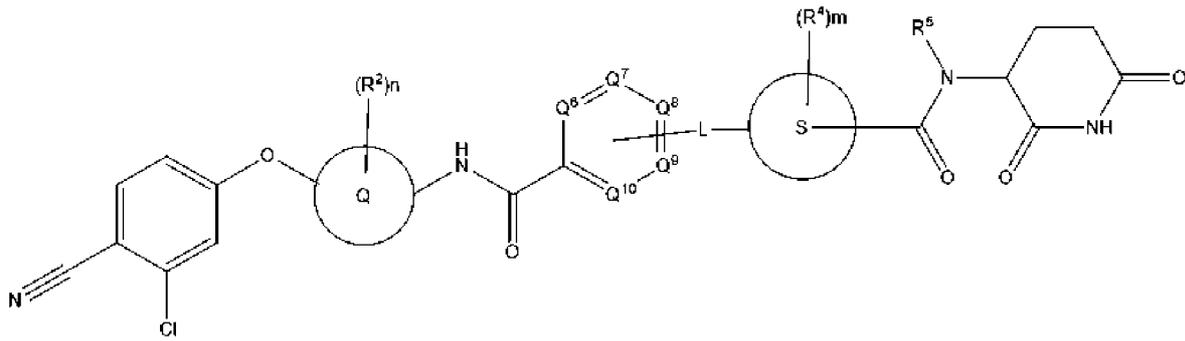
[184] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Io),



(Io),

где все переменные определены в данном документе.

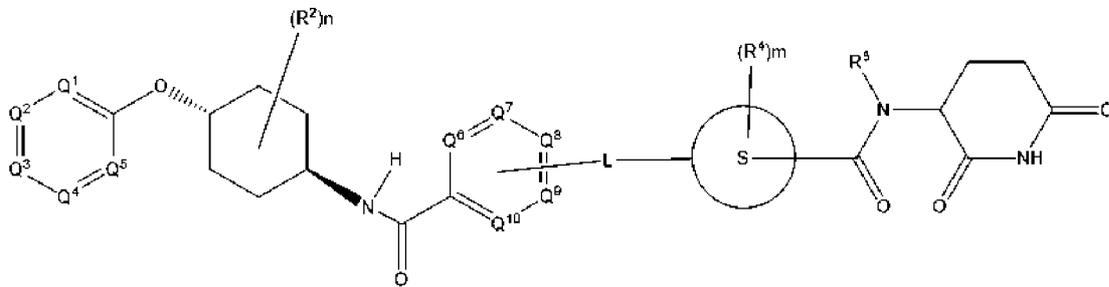
[185] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Io),



(Io),

где все переменные определены в данном документе.

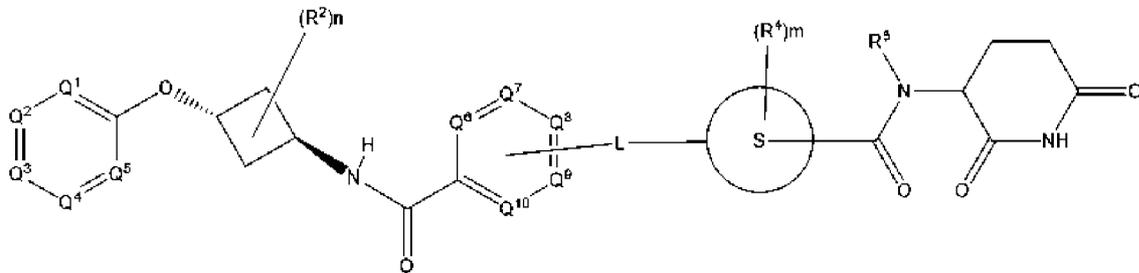
[186] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Ip),



(Ip),

где все переменные определены в данном документе.

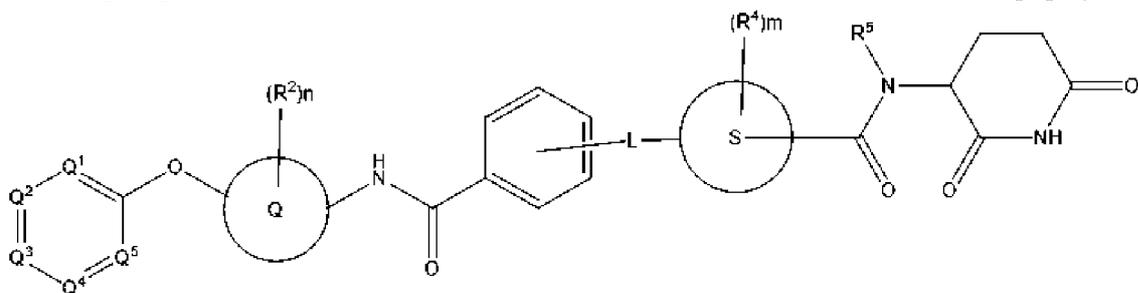
[187] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Iq),



(Iq),

где все переменные определены в данном документе.

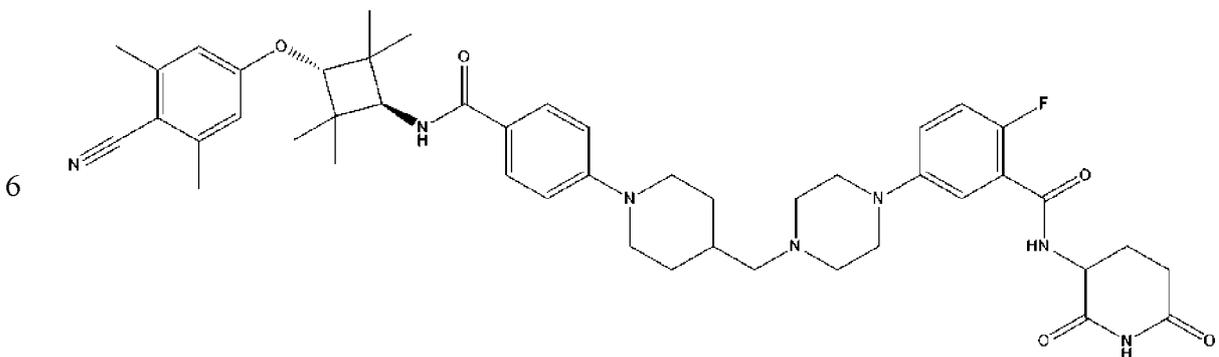
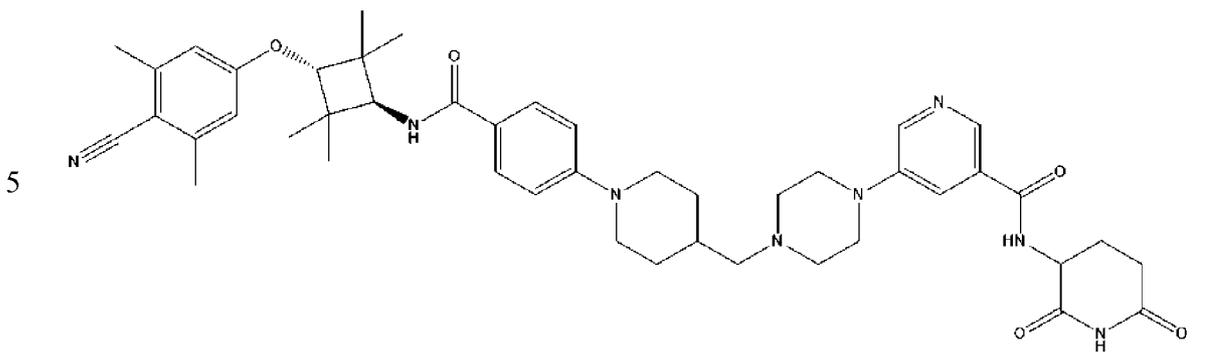
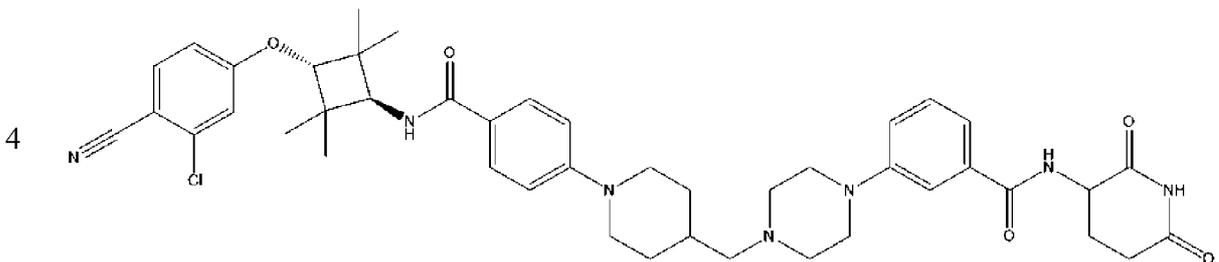
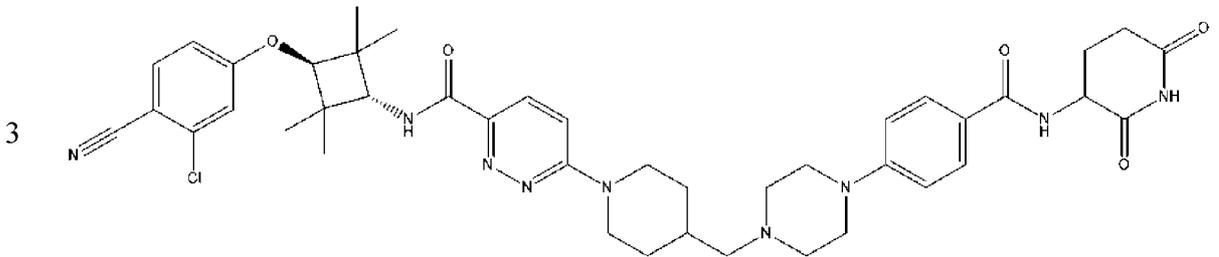
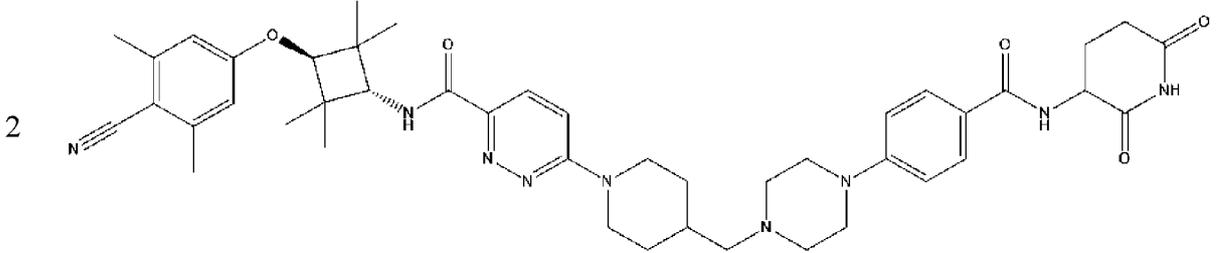
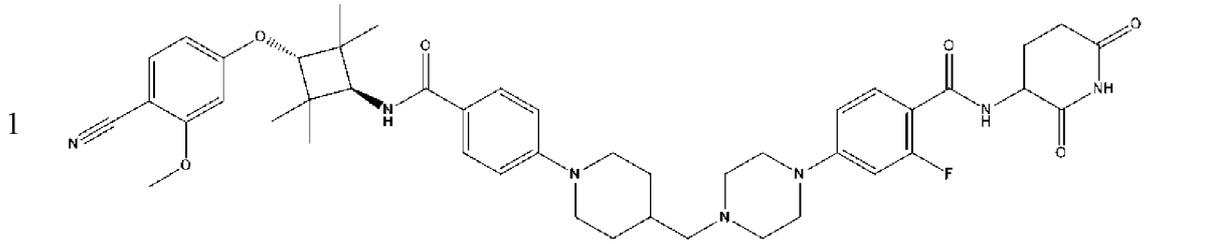
[188] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (Ir),

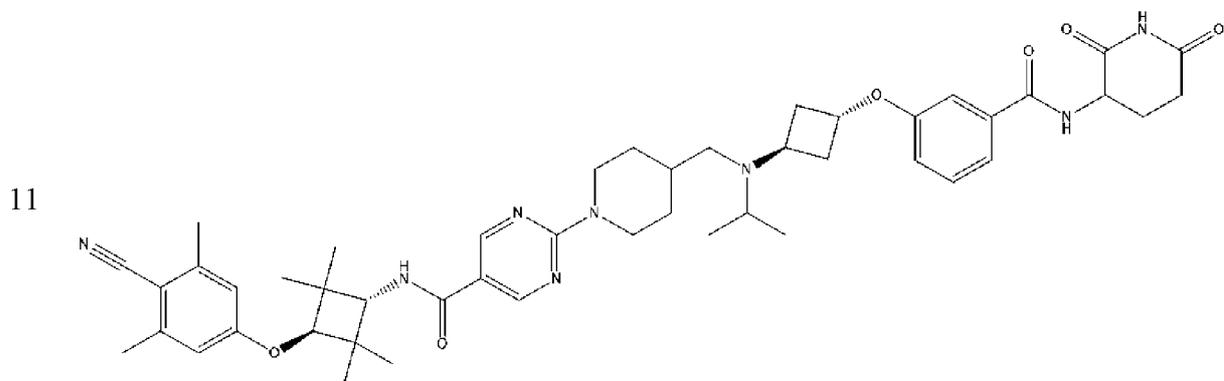
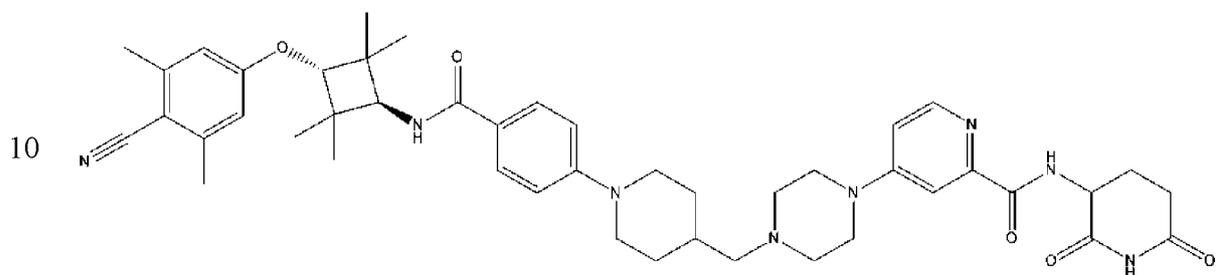
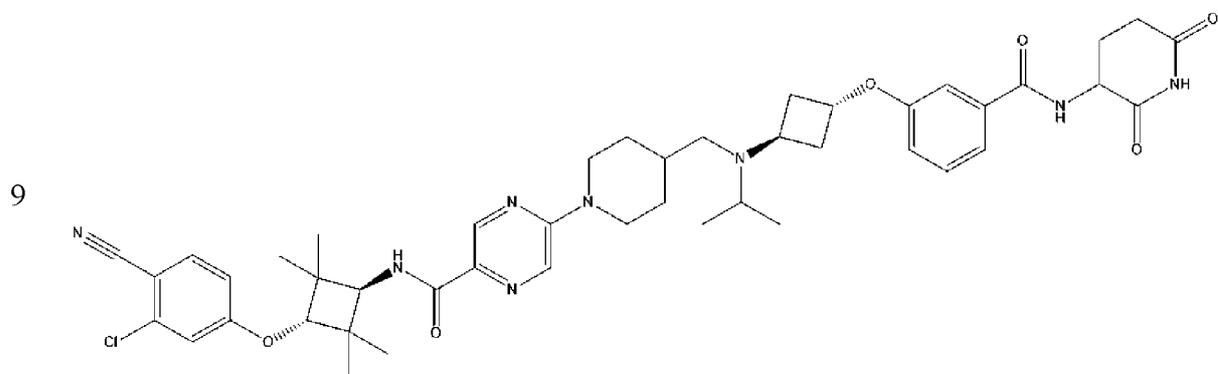
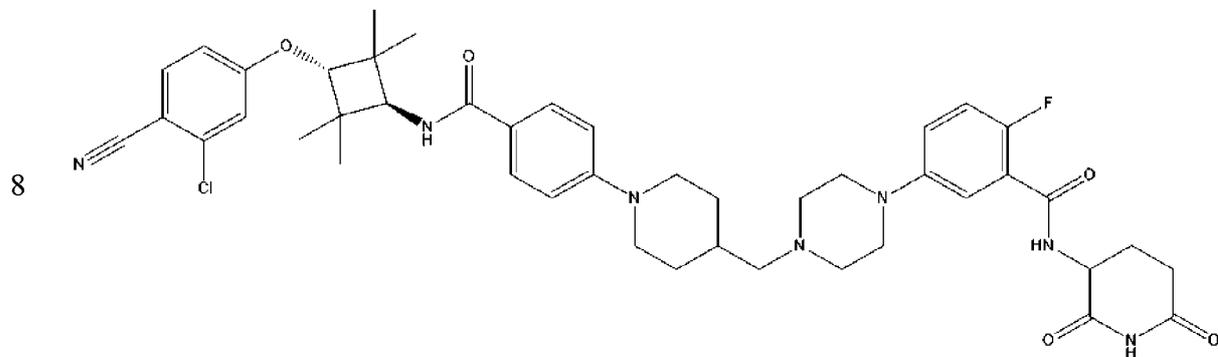
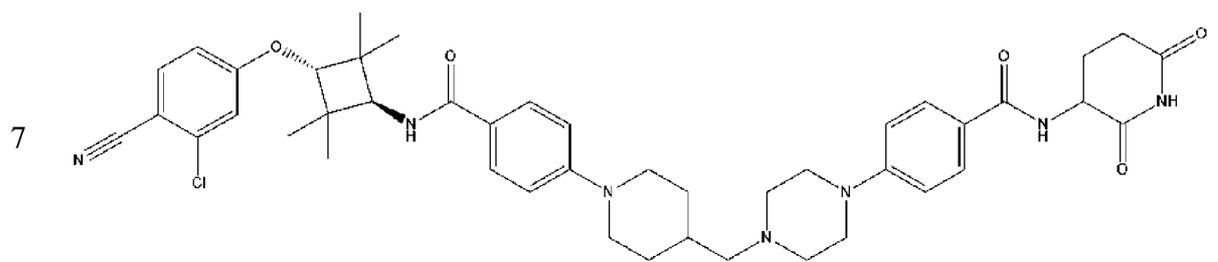


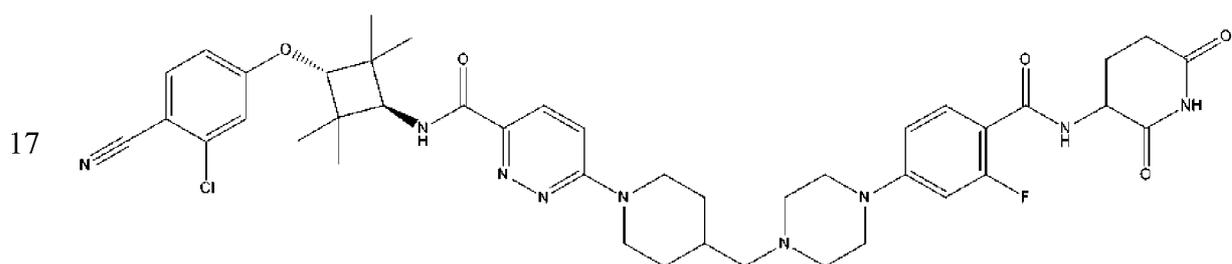
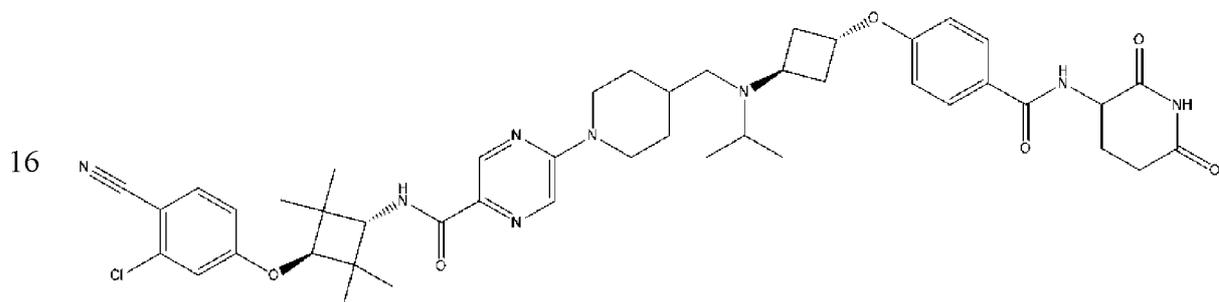
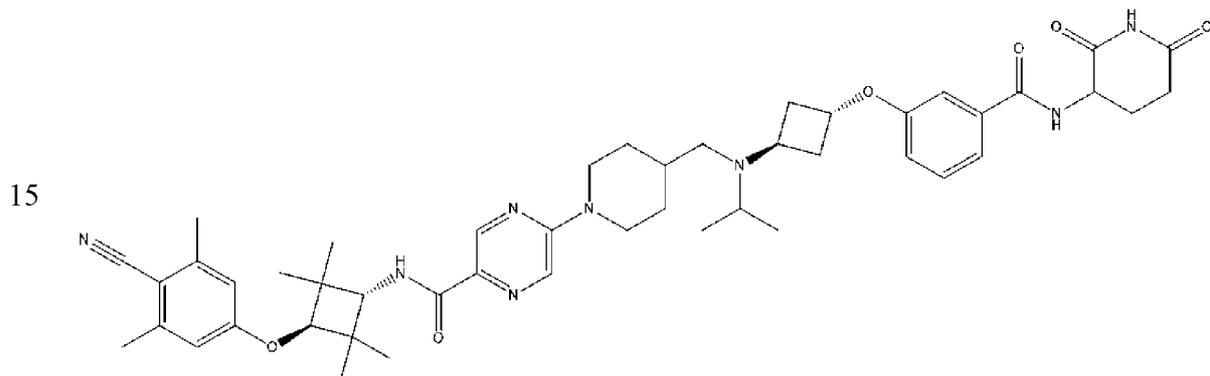
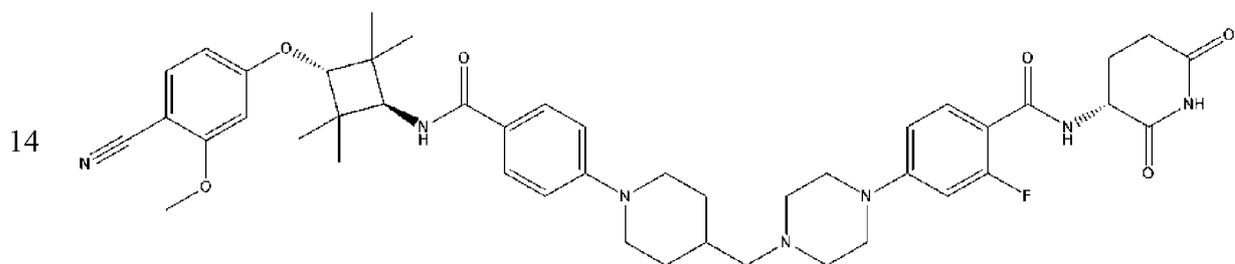
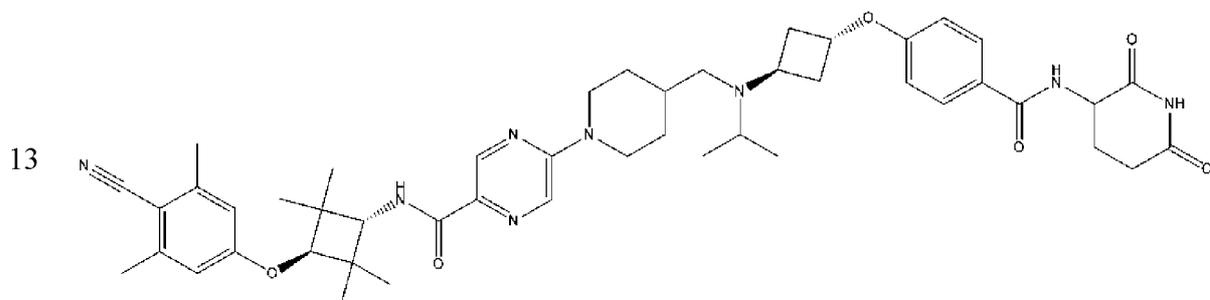
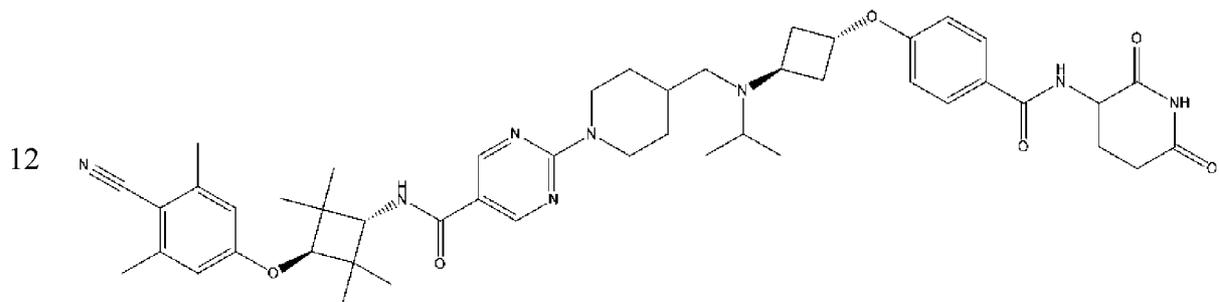
(Ir),

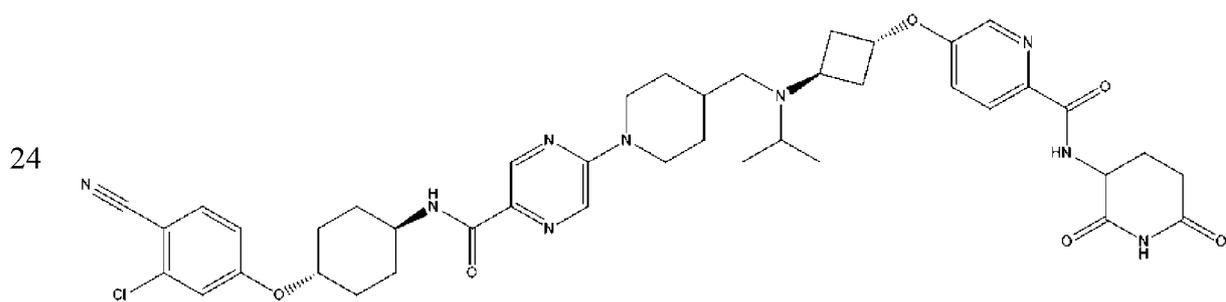
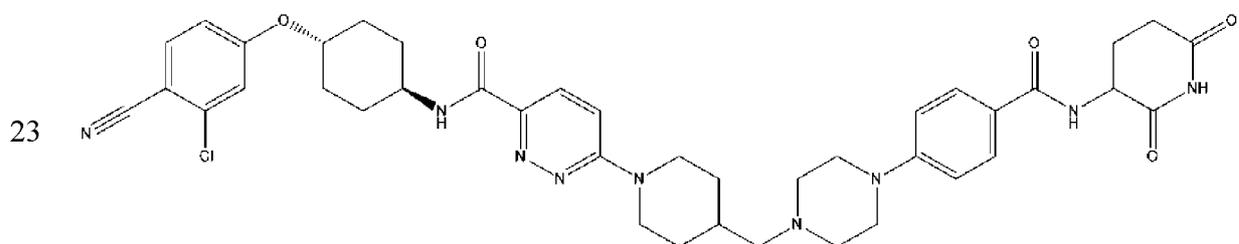
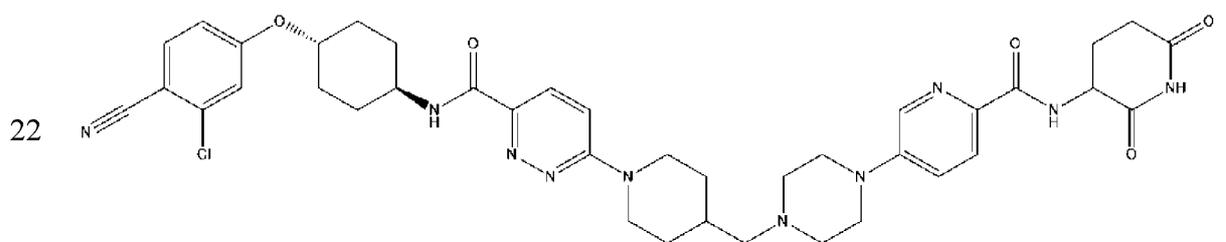
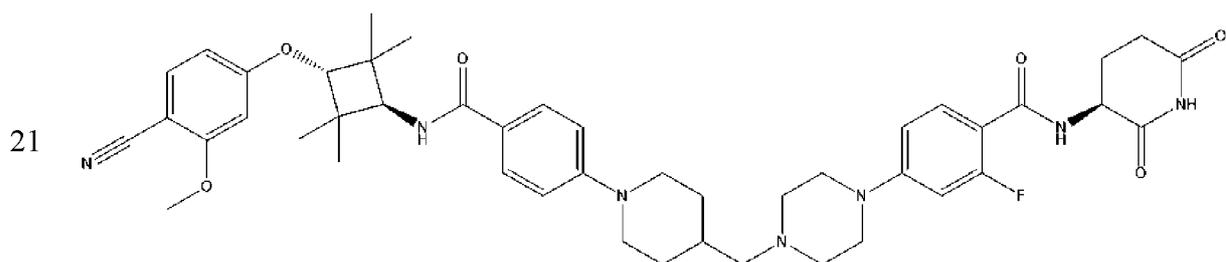
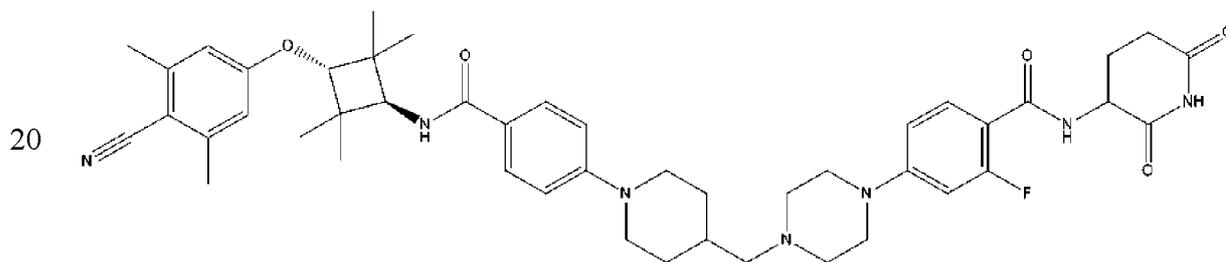
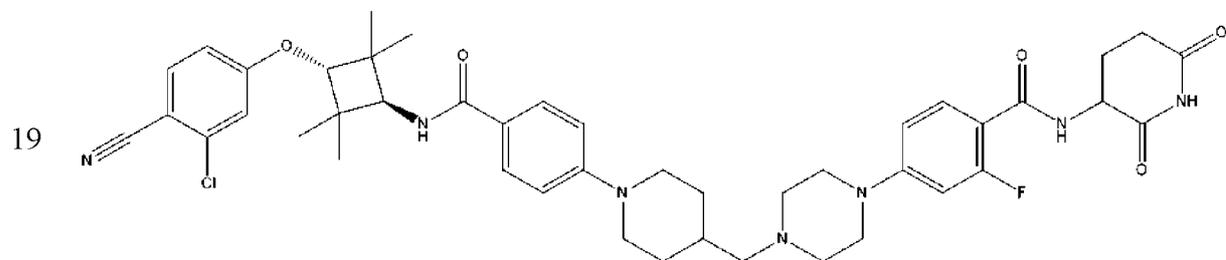
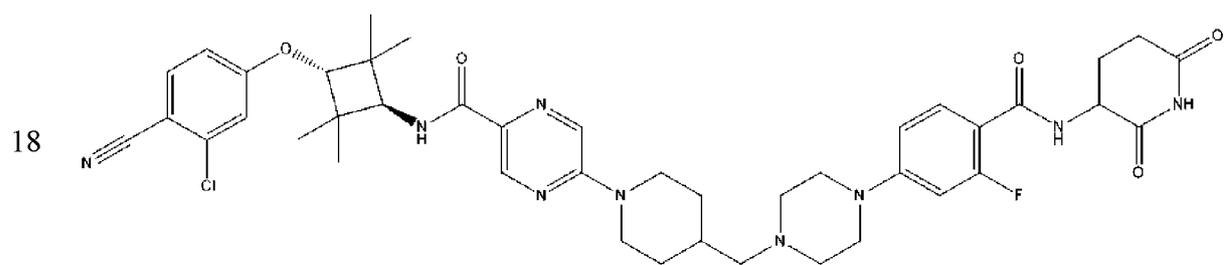
где все переменные определены в данном документе.

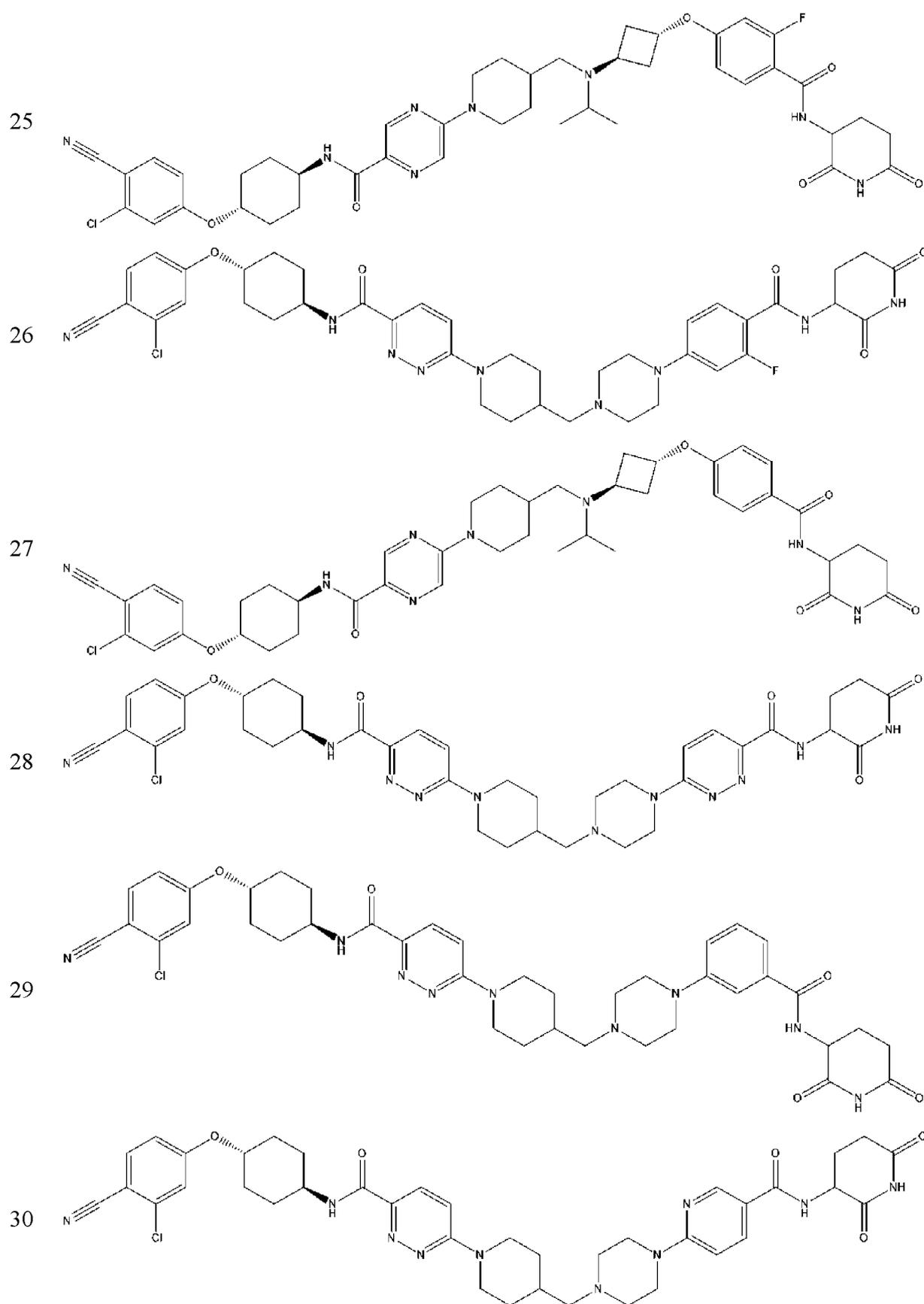
[189] В другом аспекте настоящая заявка относится к соединению, где соединение представляет собой

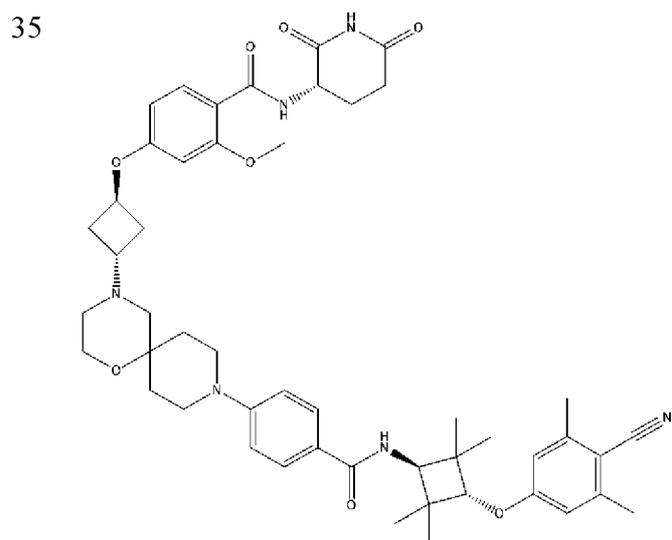
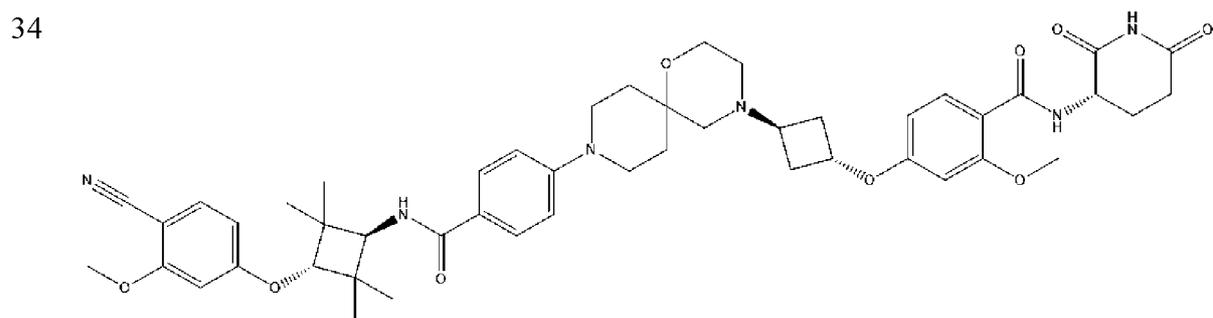
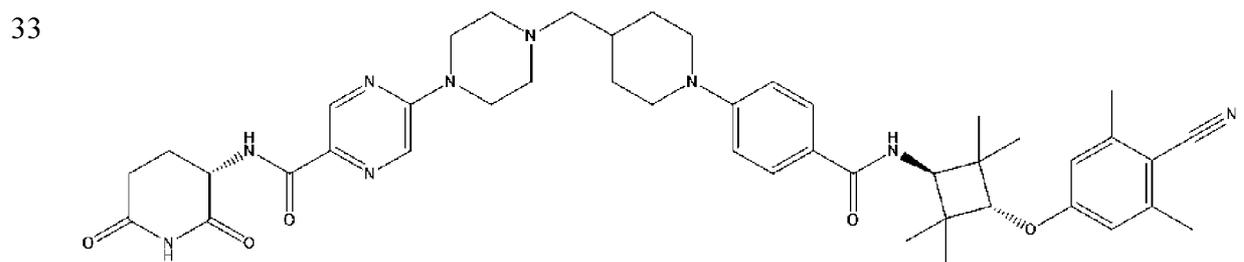
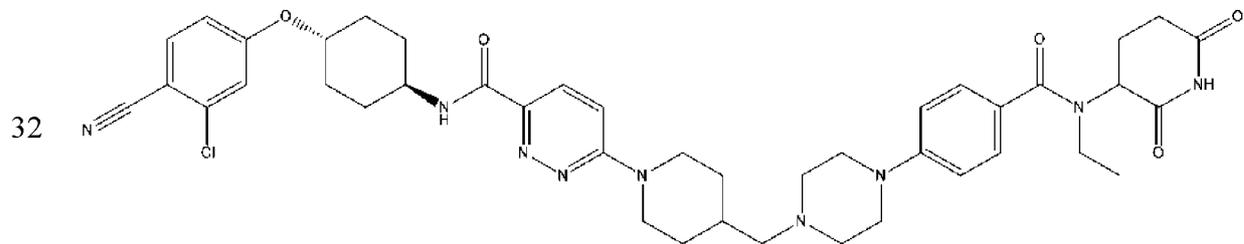
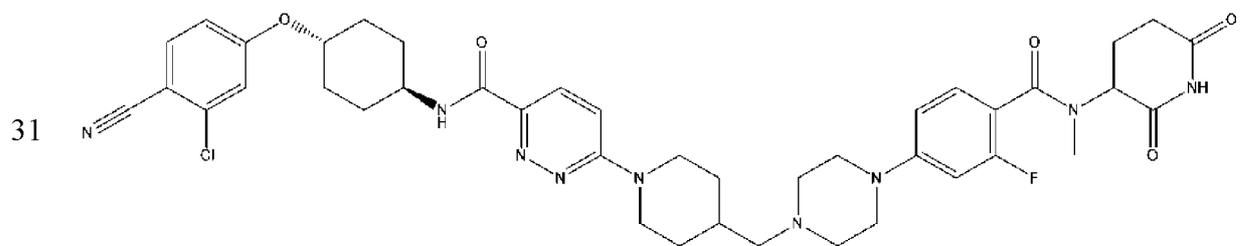




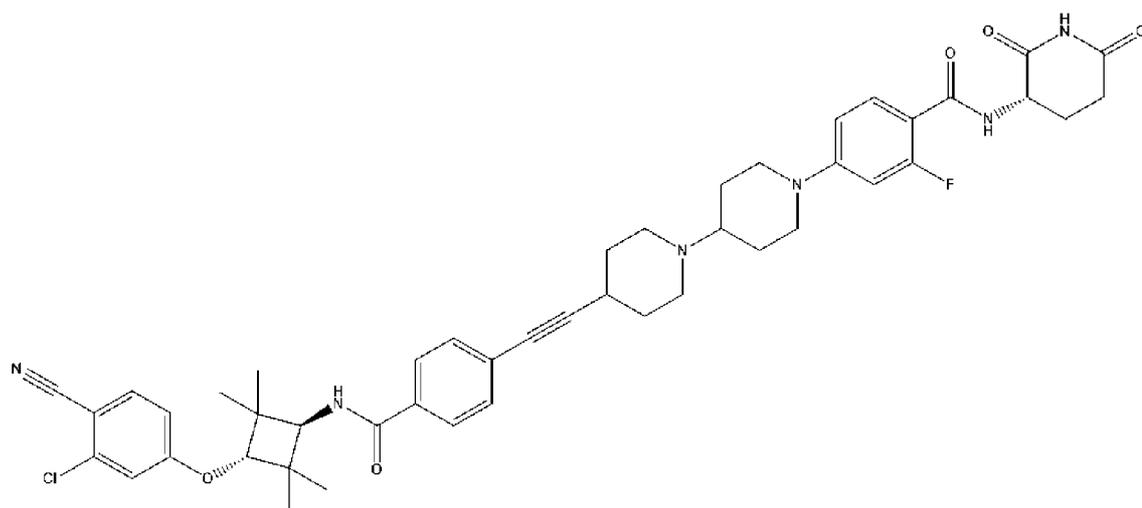




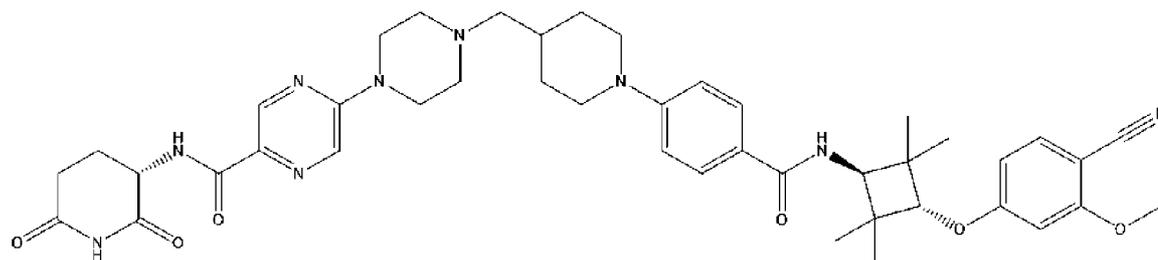




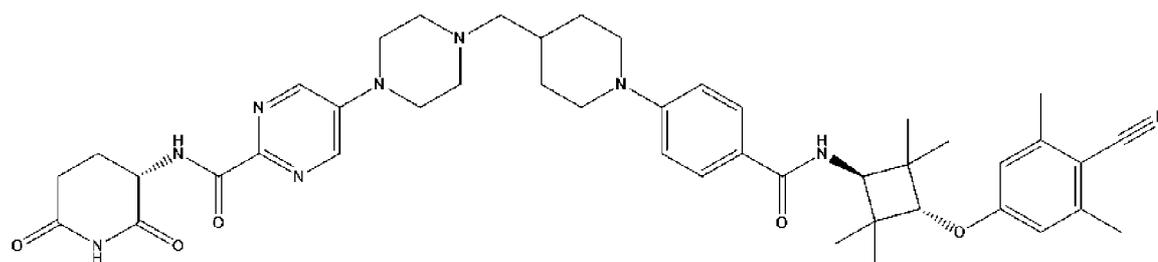
36



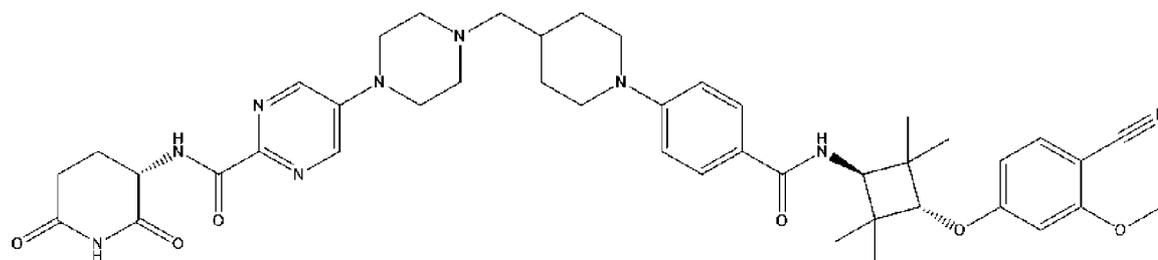
37



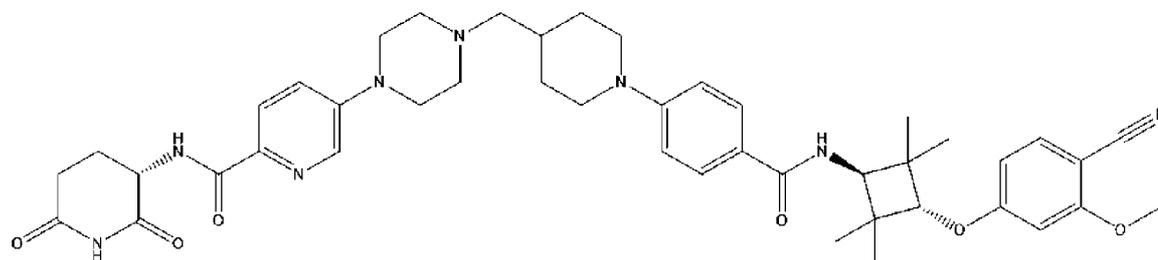
38



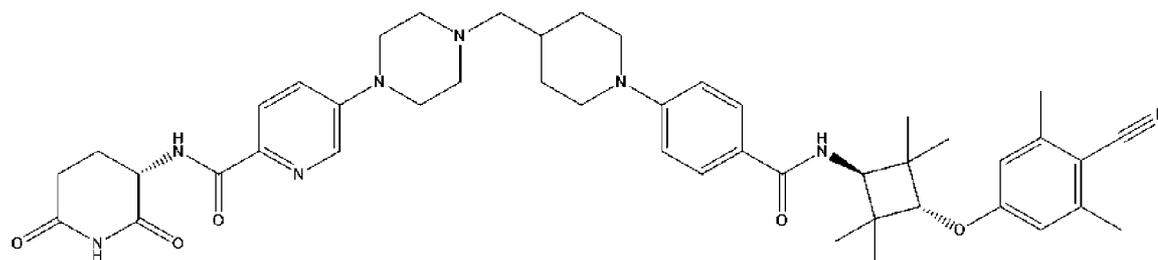
39



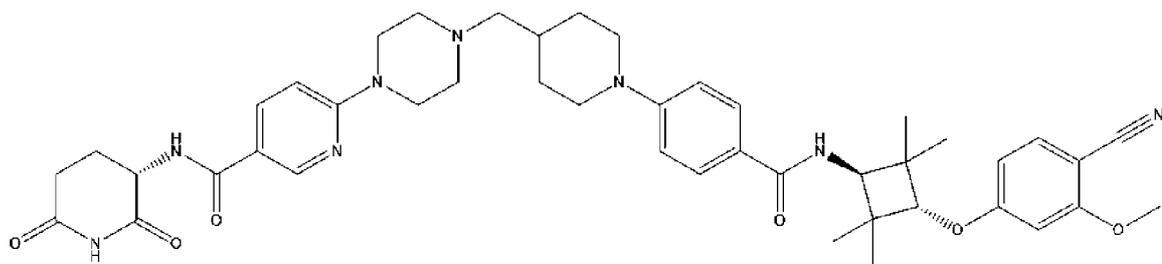
40



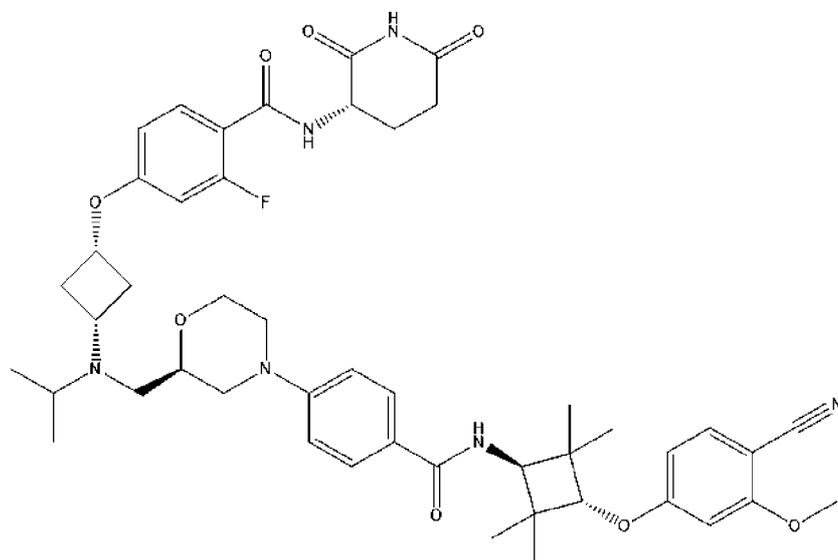
41



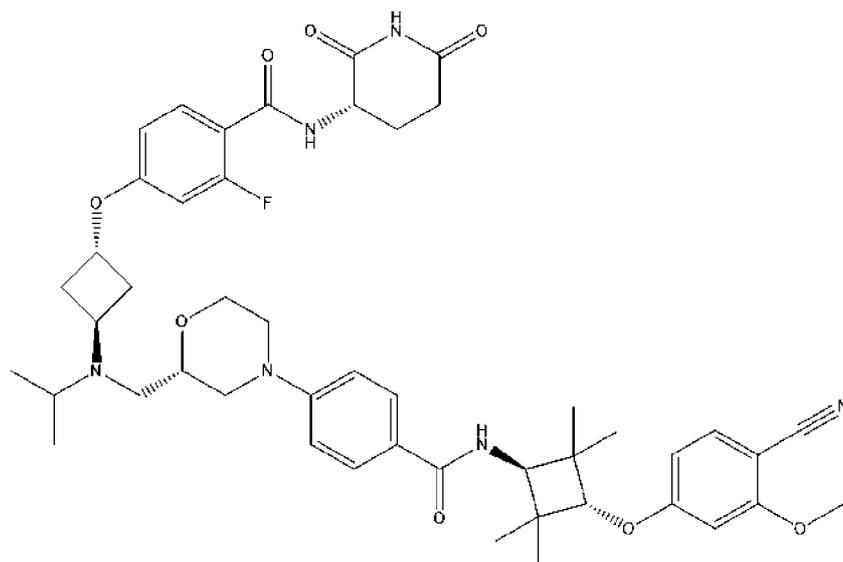
42



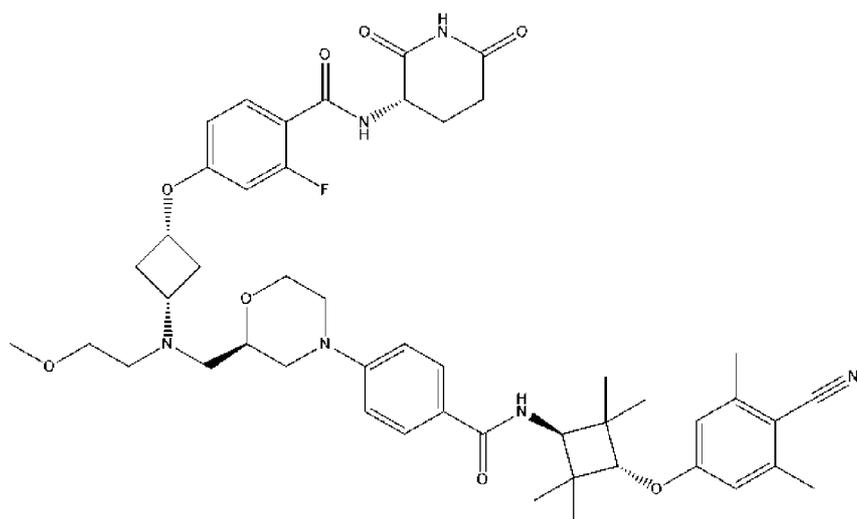
43



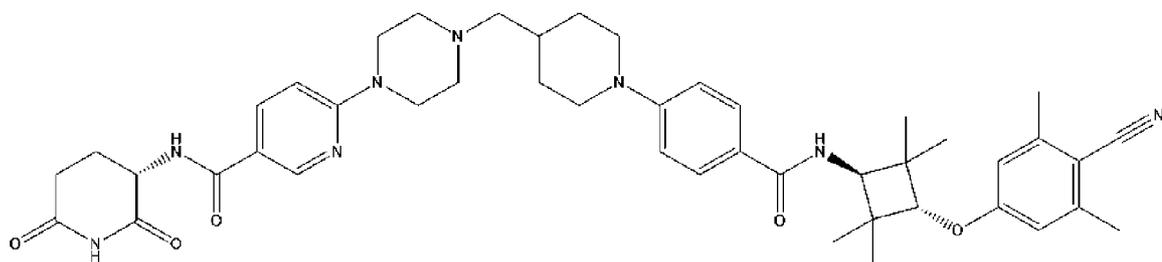
44



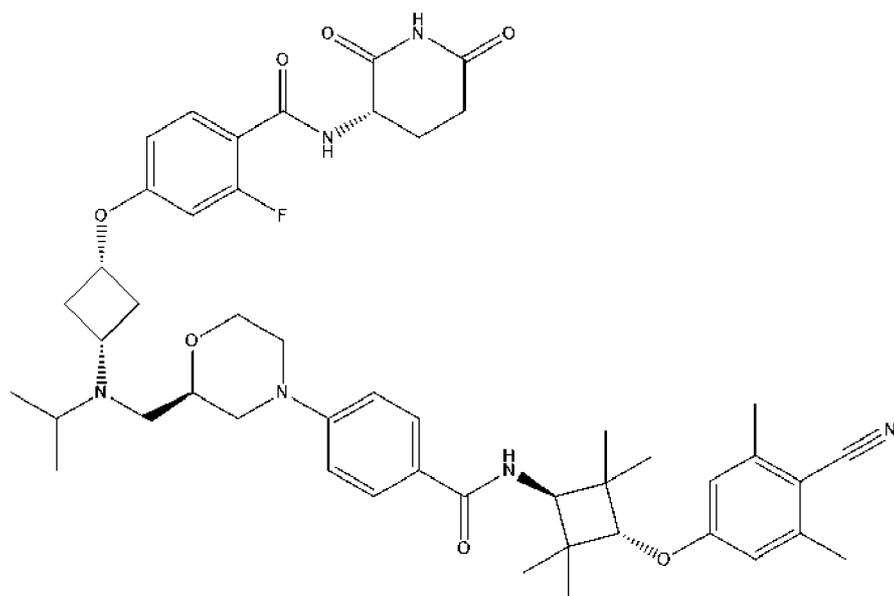
45



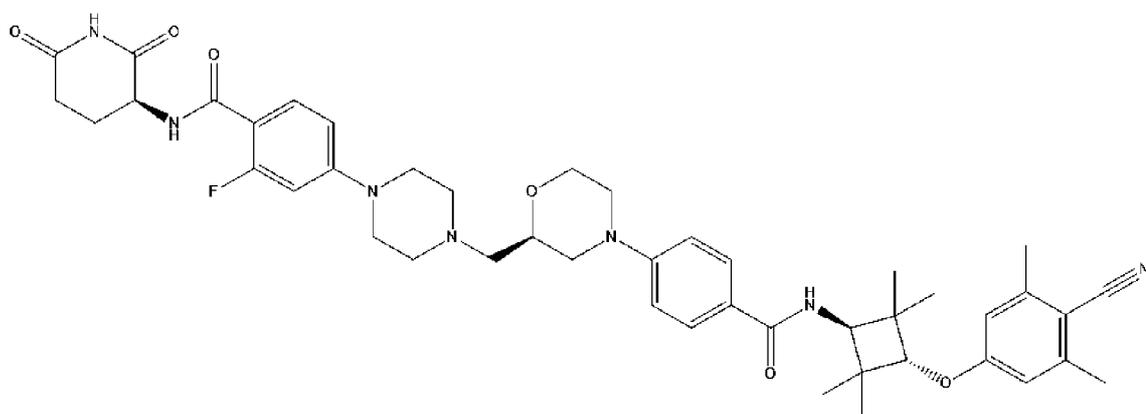
46

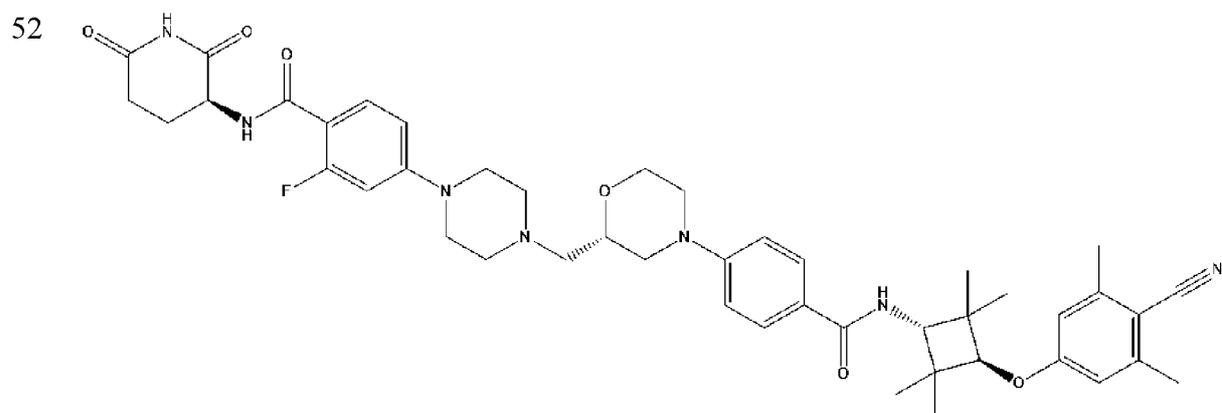
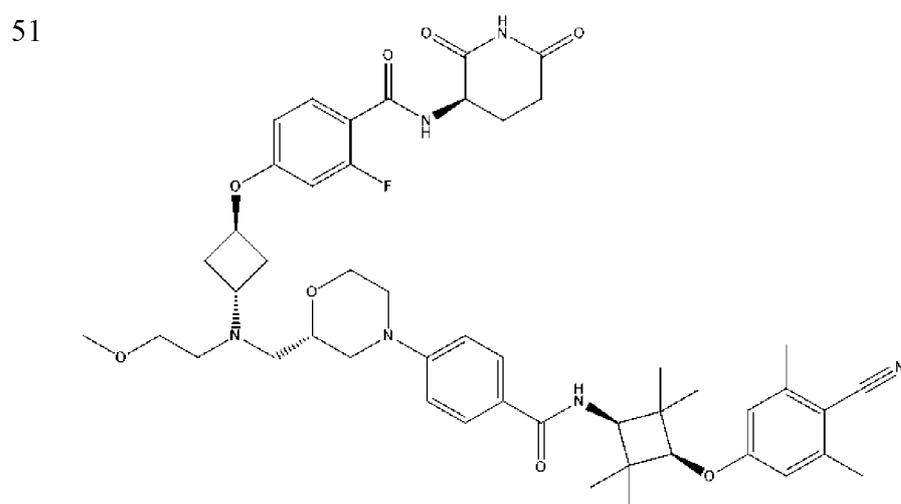
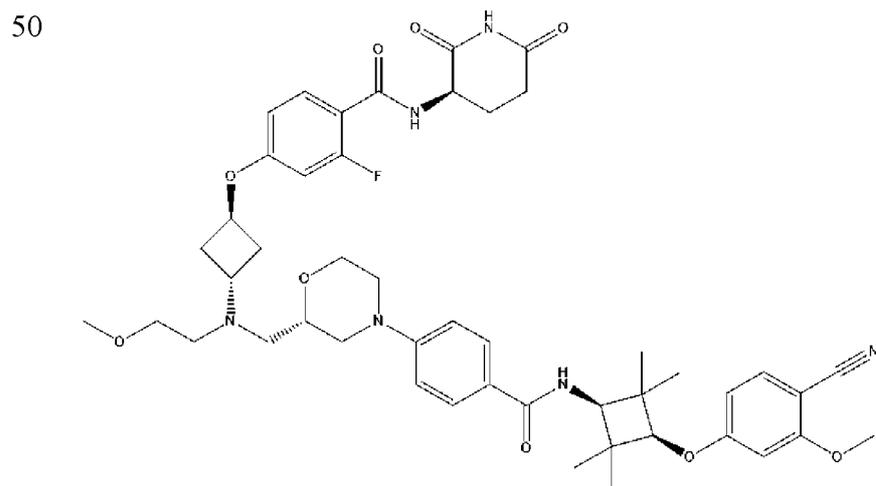
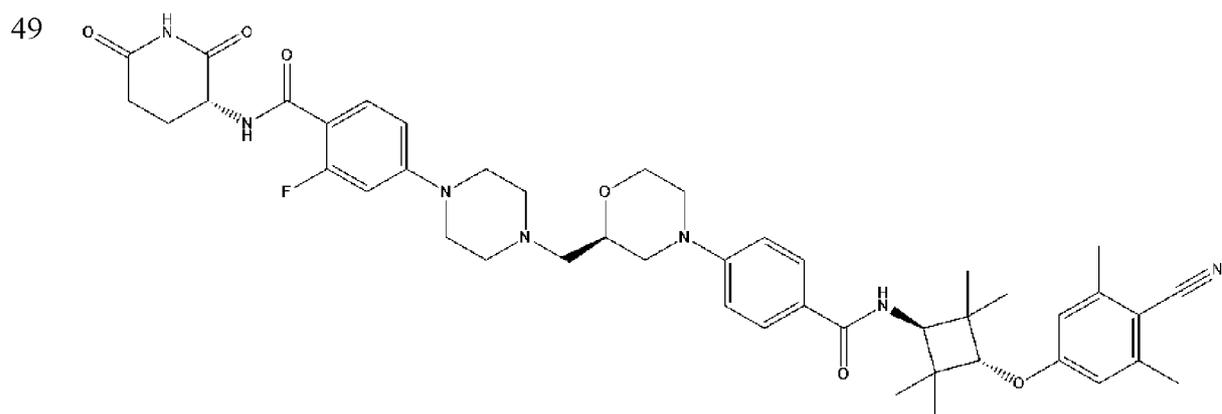


47

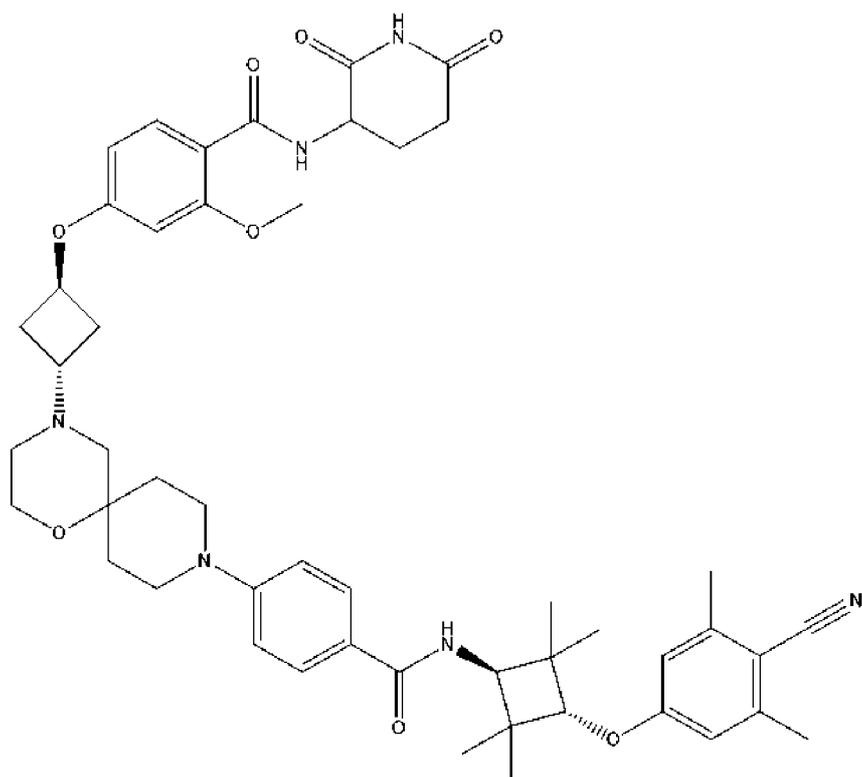


48

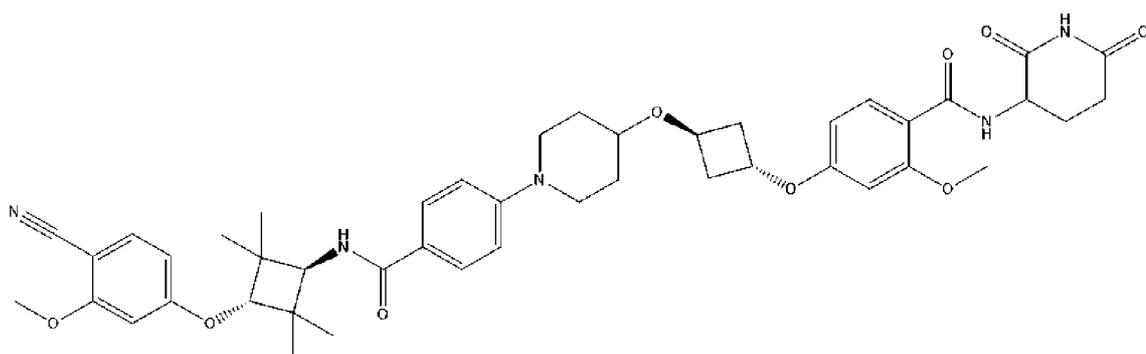




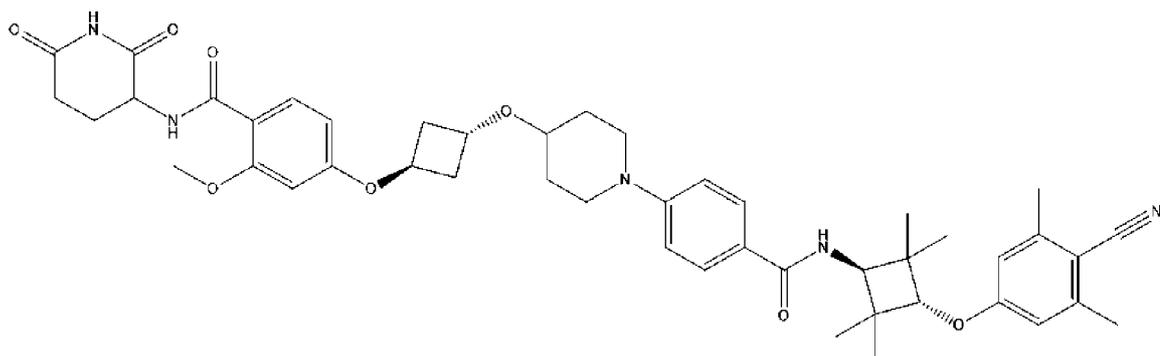
53

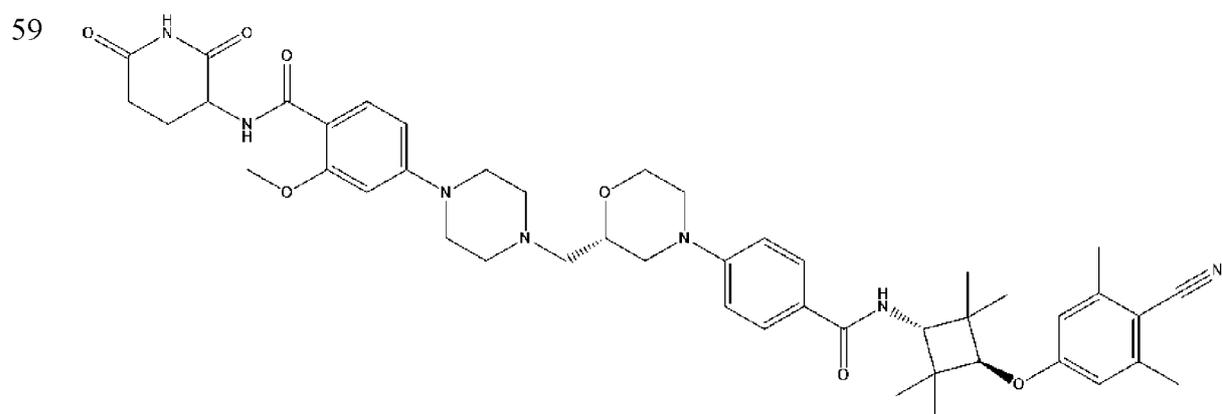
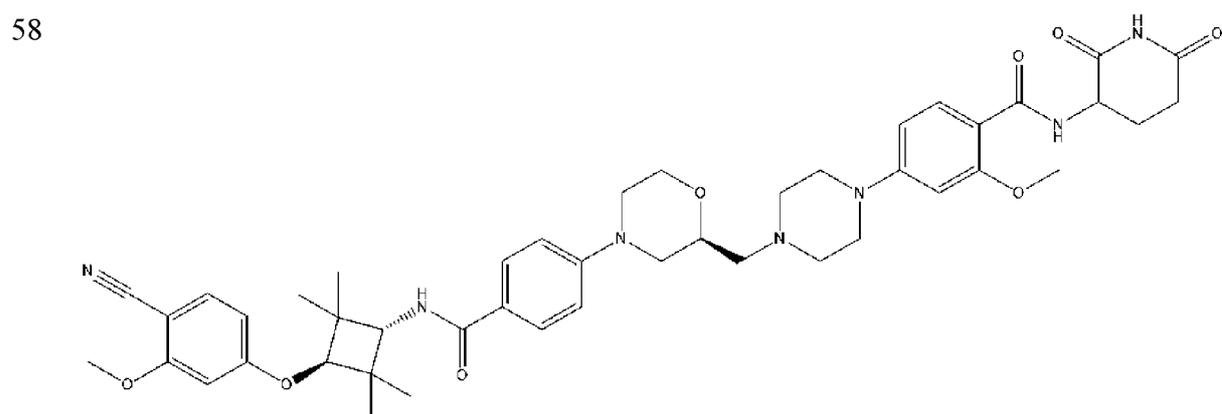
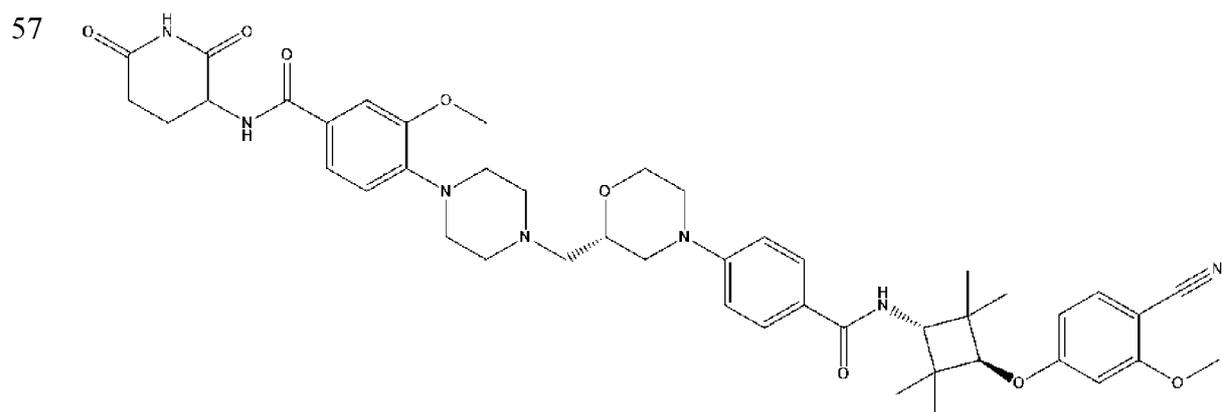
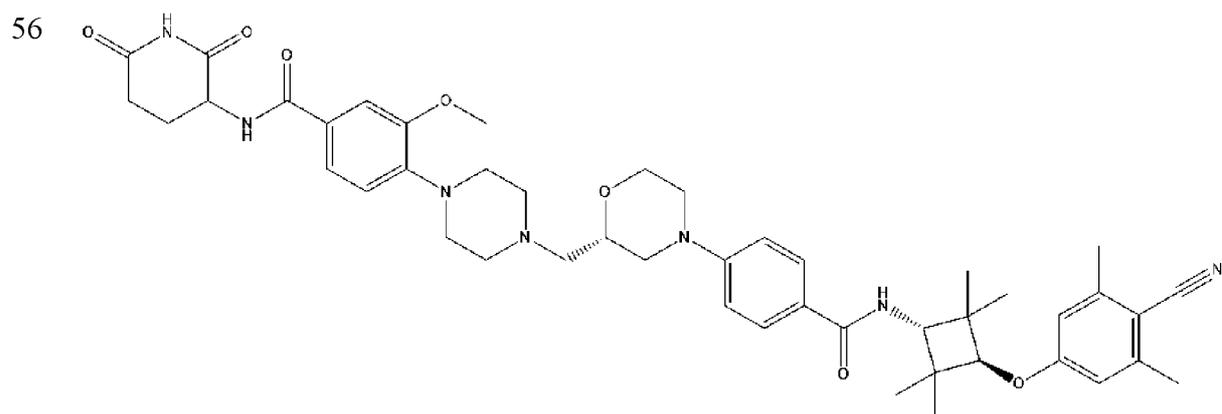


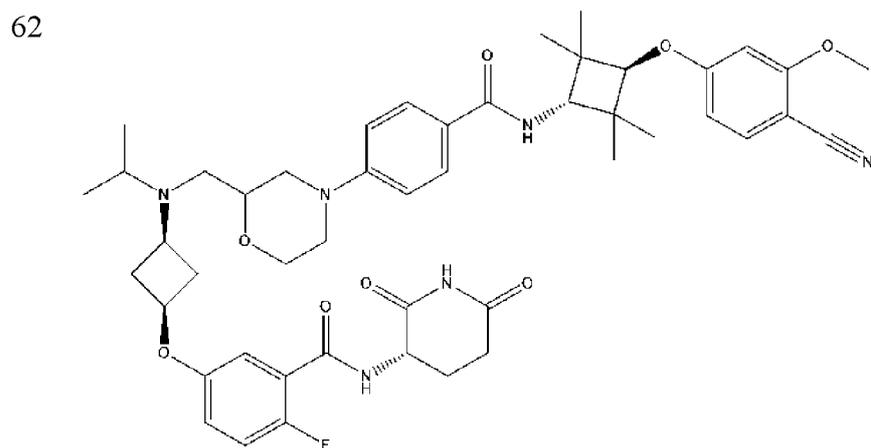
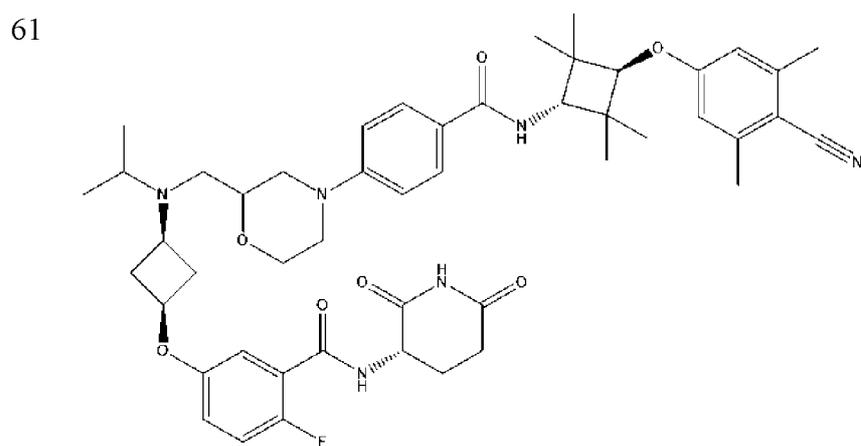
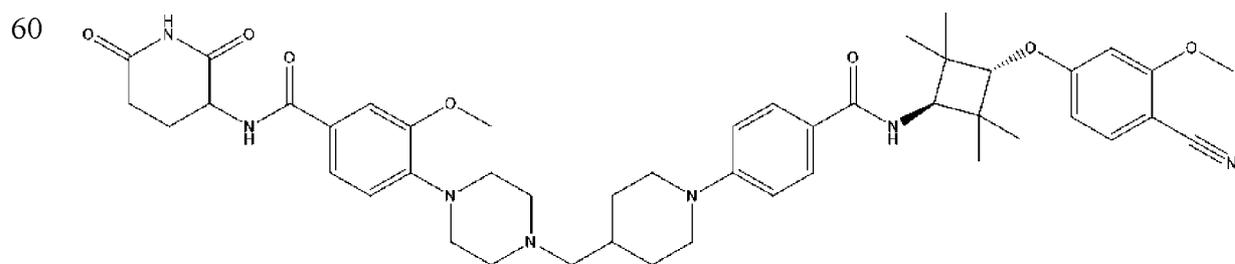
54



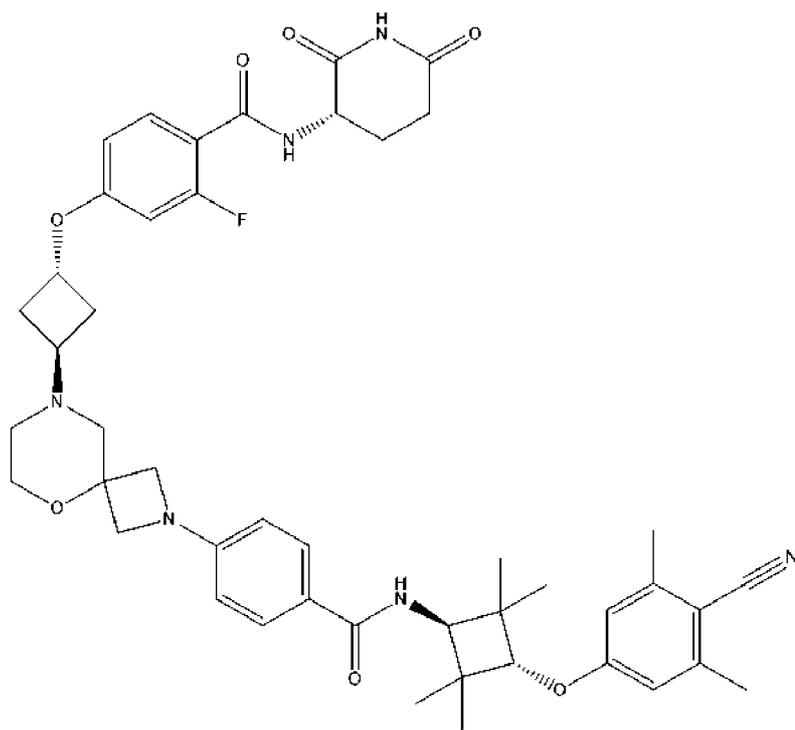
55



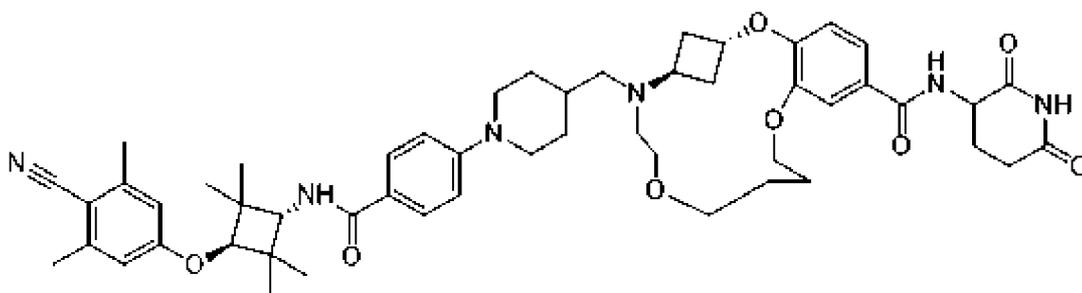




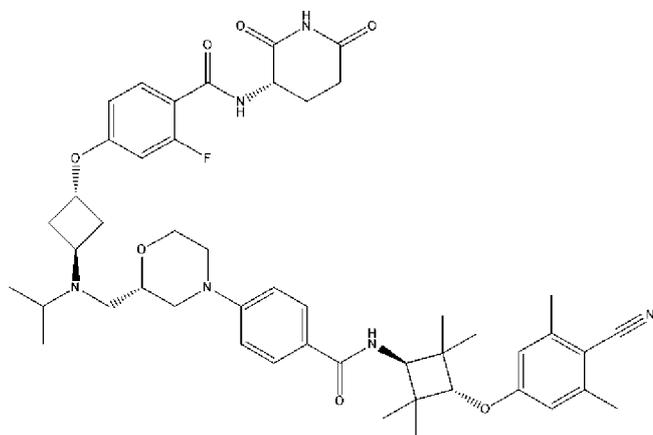
63



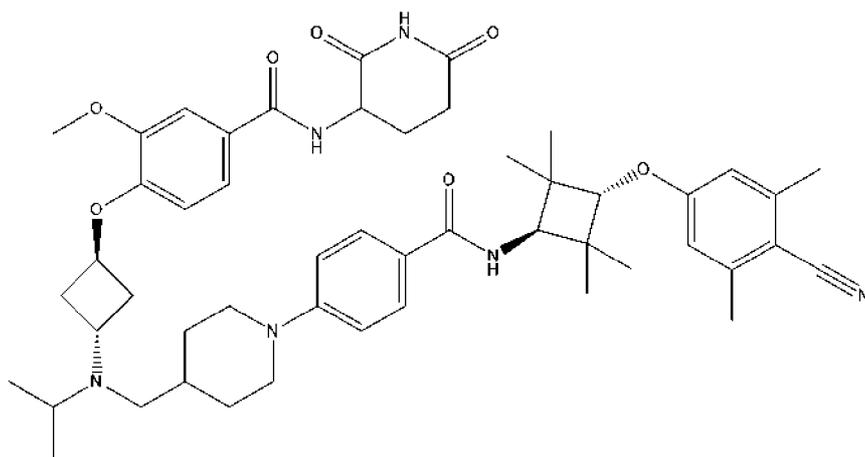
64



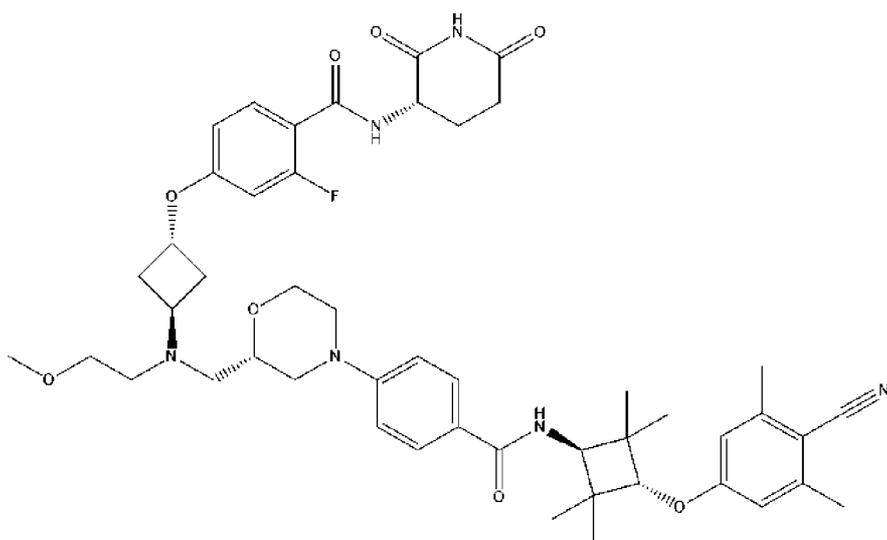
65



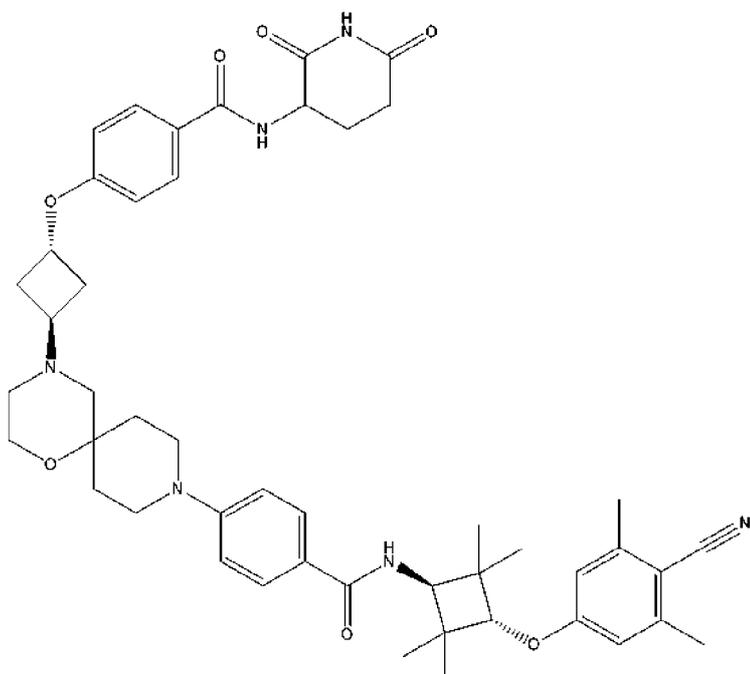
66



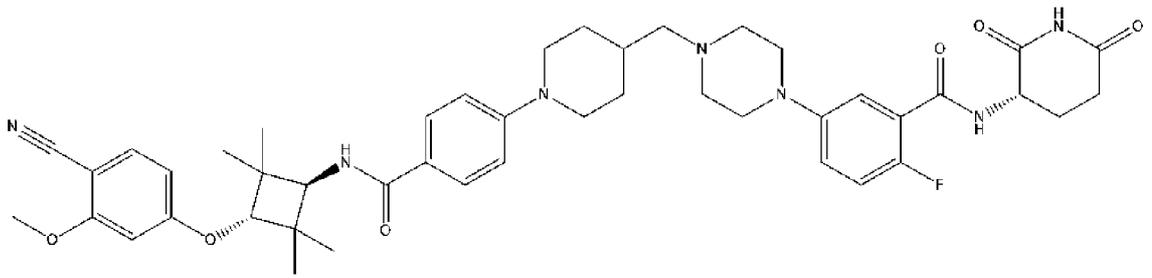
67



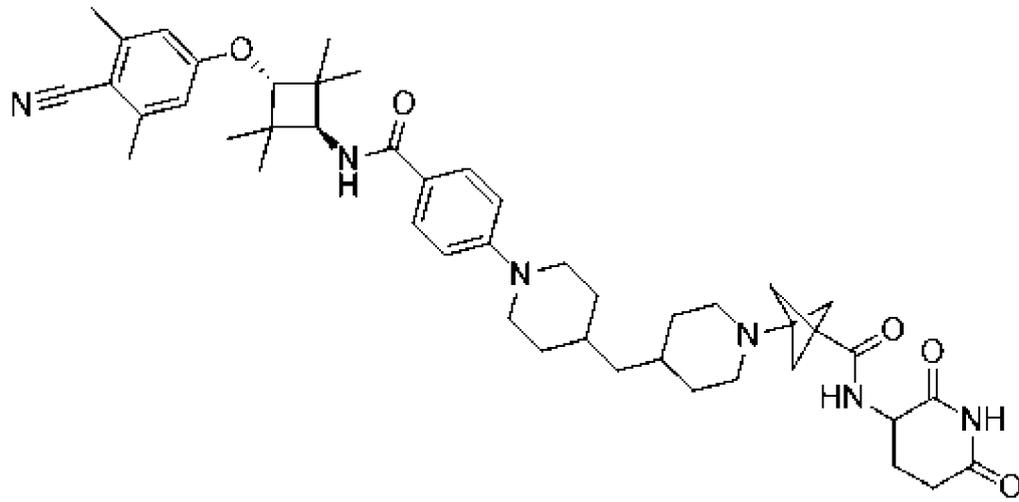
68



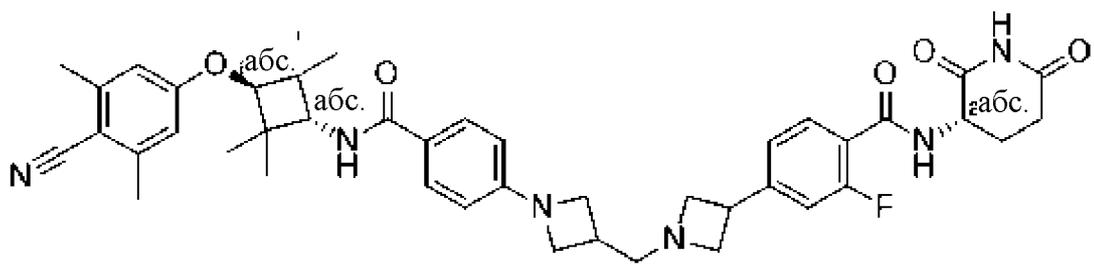
69



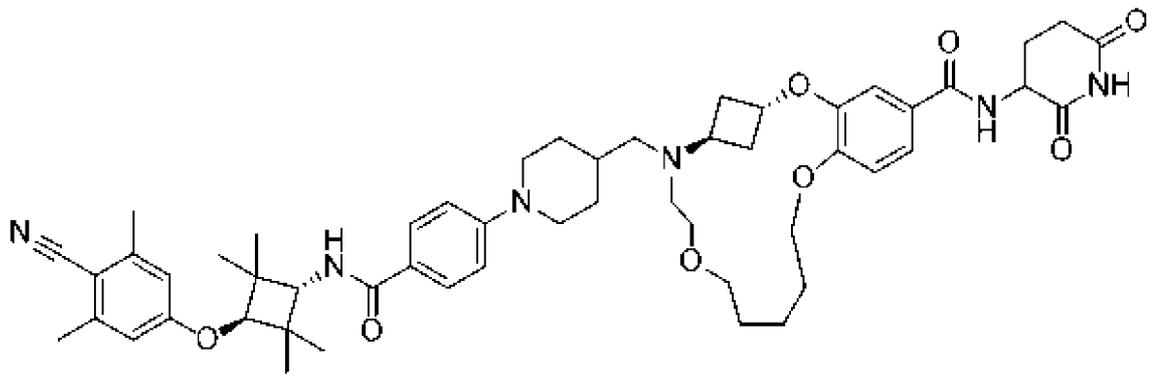
70



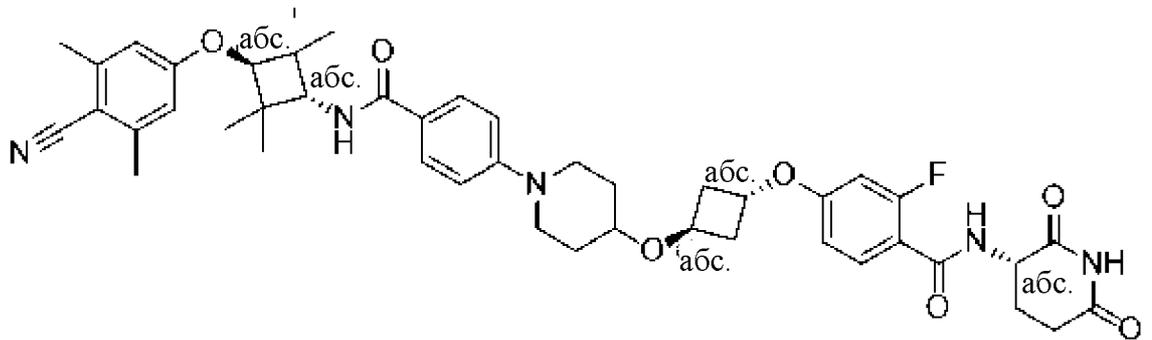
71



72



73





можно получить в соответствии с процедурами и способами, раскрытыми в данном документе, в том числе, например, как указано в таблице 1. Другие бифункциональные соединения по настоящему изобретению можно получить с применением подобных способов из общих промежуточных соединений или их производных.

[192] Таблица 1. Пути синтеза для получения различных соединений по настоящему изобретению

№ соединения	Путь синтеза
1	Пример 3
3	Пример 4
4	ФИГ. 2
5	Пример 5
9	ФИГ. 3
14	Пример 6
15	Пример 7
16	ФИГ. 4
21	Пример 8
23	Пример 9
24	Пример 10
27	Пример 11
28	Пример 12
33	Пример 13
34	Пример 14
35	Пример 15
37	Пример 16
38	Пример 17
39	Пример 18
40	Пример 19
41	Пример 20
43 и 44	Пример 21
48 и 49	Пример 22
64	Пример 23
70	Пример 24

#### СПОСОБЫ УБИКВИТИНИРОВАНИЯ/РАЗРУШЕНИЯ БЕЛКА-МИШЕНИ В КЛЕТКЕ

[193] Настоящее изобретение предусматривает способ убиквитинирования/разрушения белка-мишени в клетке. Способ включает введение бифункциональной композиции, содержащей фрагмент, связывающийся с

убиквитинлигазой E3, и фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, предпочтительно соединенные посредством линкерного фрагмента, как далее описано в данном документе, где фрагмент, связывающийся с убиквитинлигазой E3, связан с фрагментом, целенаправленно воздействующим на белок, и при этом фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, распознает белок убиквитинового пути (например, убиквитинлигазу, предпочтительно убиквитинлигазу E3), и фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, распознает белок-мишень таким образом, что разрушение белка-мишени происходит, если белок-мишень помещают в непосредственной близости от убиквитинлигазы, что таким образом приводит к разрушению белка-мишени/подавлению его эффектов и контролю уровней белка. Контроль уровней белка, предоставляемый с помощью настоящего изобретения, обеспечивает лечение болезненного состояния или состояния, которые модулируются за счет белка-мишени посредством снижения уровня этого белка в клетках пациента.

[194] В одном аспекте в данной заявке предусматривается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство на его основе, которые разрушают белок андрогенового рецептора (AR). В одном варианте осуществления AR, который разрушается с помощью соединения формулы (I), представляет собой AR дикого типа. В одном варианте осуществления AR, который разрушается с помощью соединения формулы (I), представляет собой мутантную форму AR.

[195] В одном варианте осуществления мутантная форма AR, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере одну соматическую мутацию AR, ассоциированную с опухолью. В одном варианте осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, выбрана из L702H, M895V, M896V, T878A, F877L и H875Y.

[196] В одном варианте осуществления мутантная форма AR, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере две соматические мутации AR, ассоциированные с опухолью. В одном варианте осуществления по меньшей мере две соматические мутации AR, ассоциированные с опухолью, выбраны из L702H, M895V, M896V, T878A, F877L и H875Y.

[197] В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения пациента, нуждающегося в модулировании болезненного состояния или состояния за счет белка, где разрушение данного белка будет оказывать терапевтический эффект на данного пациента, при этом способ предусматривает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I), необязательно в комбинации с другим противораковым средством. Болезненное состояние или состояние могут представлять собой заболевание, вызванное микробным организмом или другим экзогенным организмом, таким как вирус, бактерия, грибок, простейшие или другой микроорганизм, или может представлять собой болезненное состояние, вызванное сверхэкспрессией белка, что приводит к болезненному состоянию и/или состоянию.

## СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[198] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата или изотопного производного.

[199] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на его основе в комбинации с одним или более дополнительными противораковыми средствами.

[200] Способы лечения рака, описанные в данном документе, приводят к уменьшению размера опухоли. В качестве альтернативы или дополнительно рак представляет собой метастатический рак, и данный способ лечения включает подавление инвазии метастатических раковых клеток.

[201] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак предстательной железы.

[202] В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак предстательной железы.

[203] В одном варианте осуществления рак представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[204] В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC).

[205] В одном варианте осуществления у субъекта, страдающего от рака предстательной железы (например, mCRPC), будет наблюдаться разный ответ на лечение с применением соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на его основе, в зависимости от биомаркерного статуса по AR у субъекта, т. е. от того, имеется ли у субъекта одна или более соматических мутаций AR, ассоциированных с опухолью.

[206] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере одна соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью.

[207] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере одна соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию L702.

[208] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере одна соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию L702H.

[209] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию M895.

[210] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию M895V.

[211] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию M896.

[212] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию M896V.

[213] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию T878.

[214] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию T878A.

[215] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию F877.

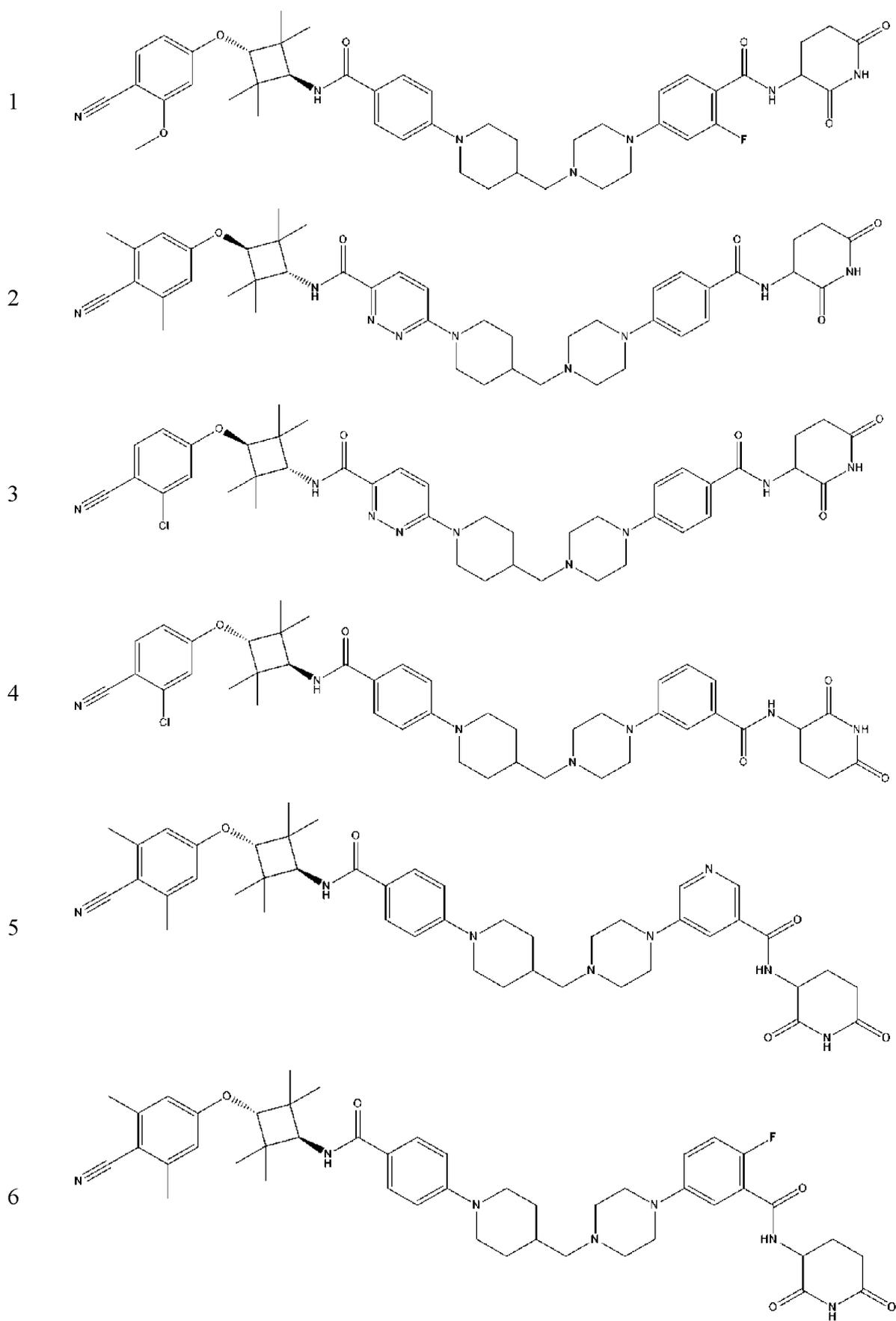
[216] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию F877L.

[217] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию H875.

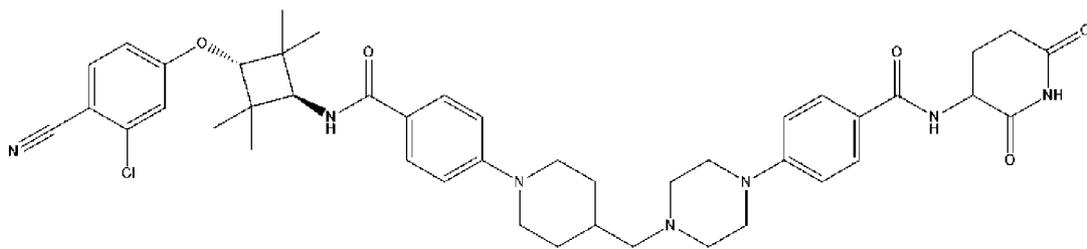
[218] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, представляющая собой мутацию H875Y.

[219] В одном варианте осуществления у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере две соматические мутации AR, ассоциированные с опухолью.

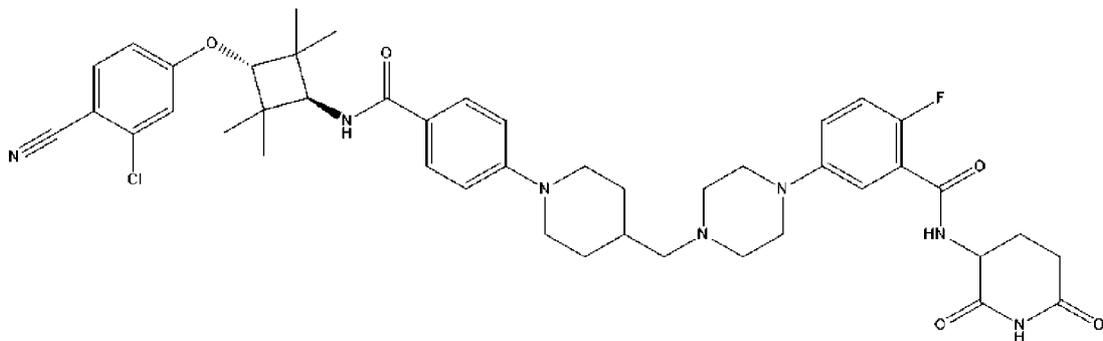
[220] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения рака предстательной железы при помощи соединения по настоящему изобретению, где соединение по настоящему изобретению представляет собой



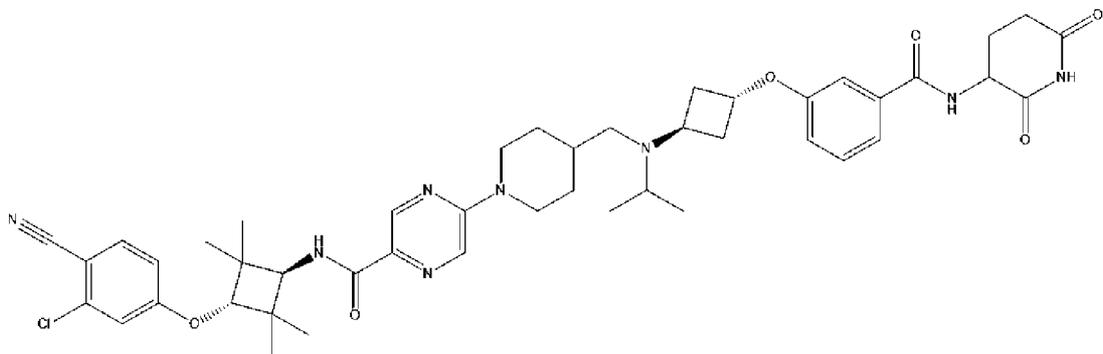
7



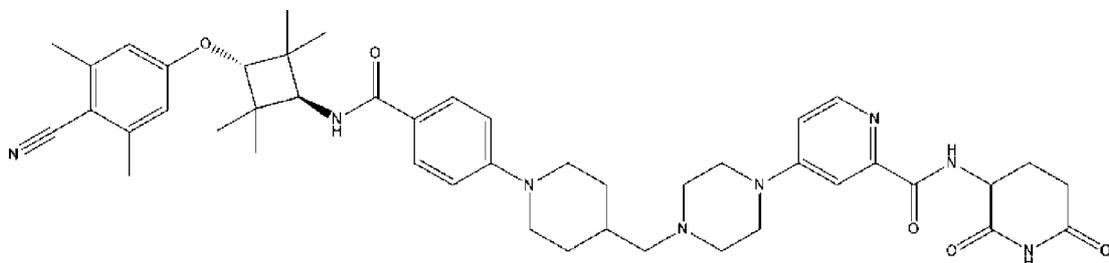
8



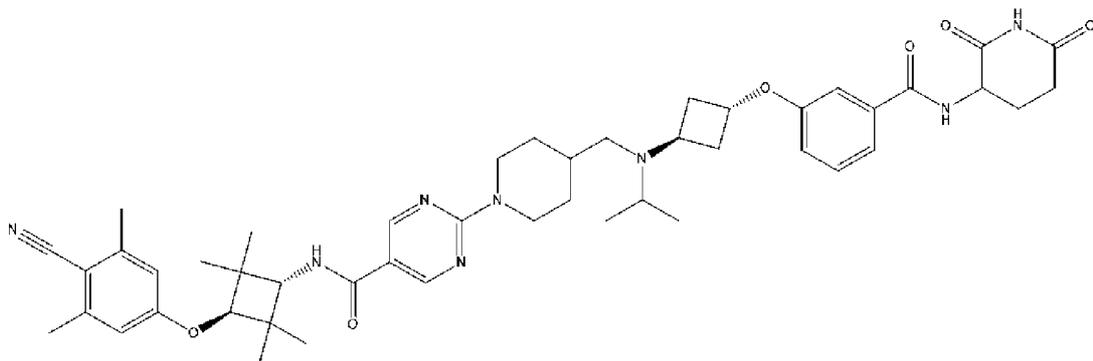
9



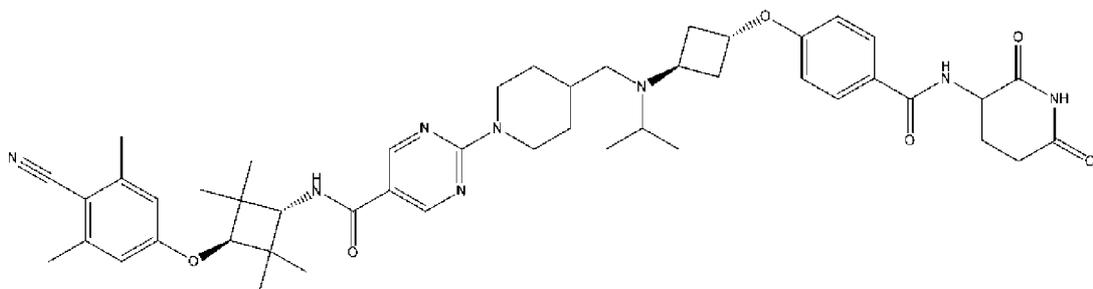
10



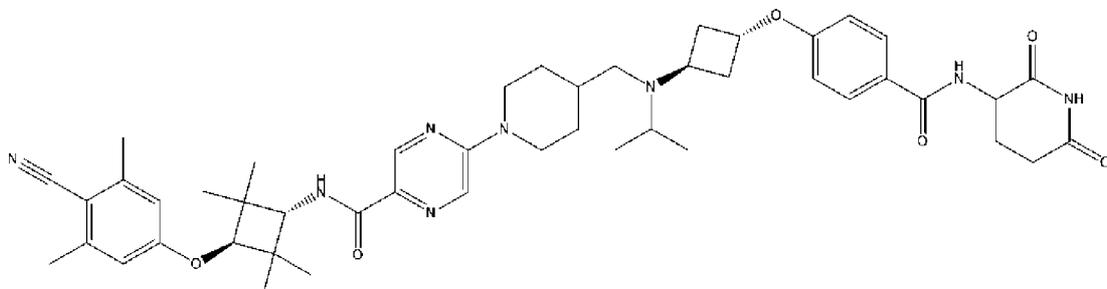
11



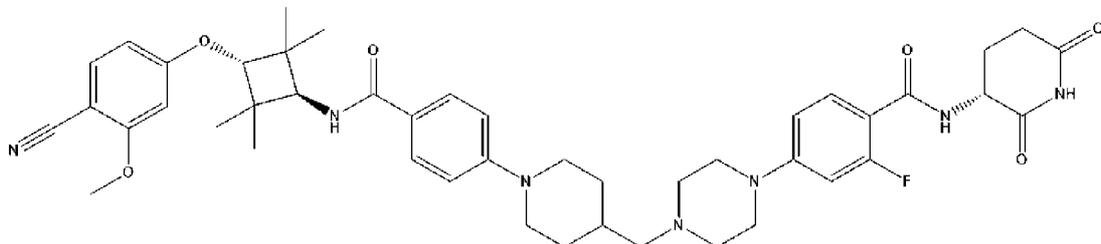
12



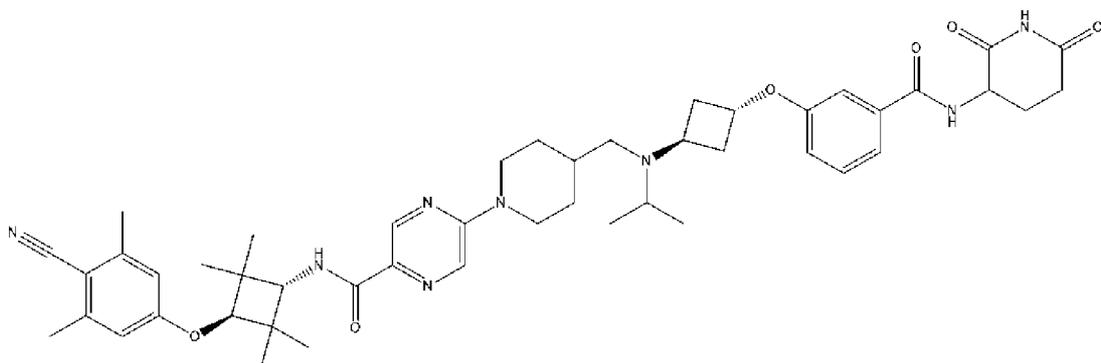
13



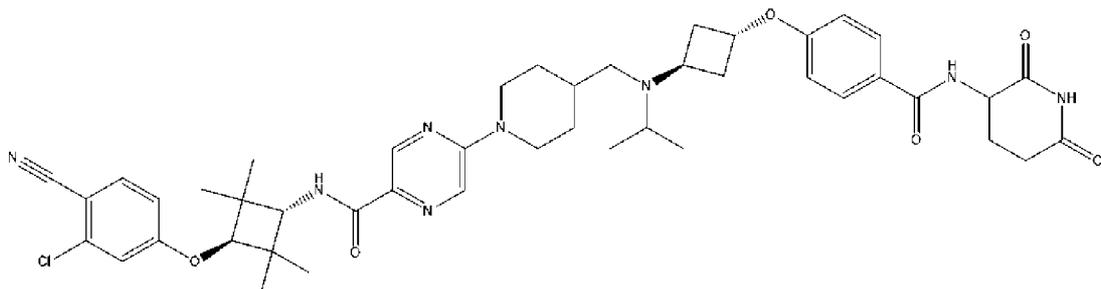
14



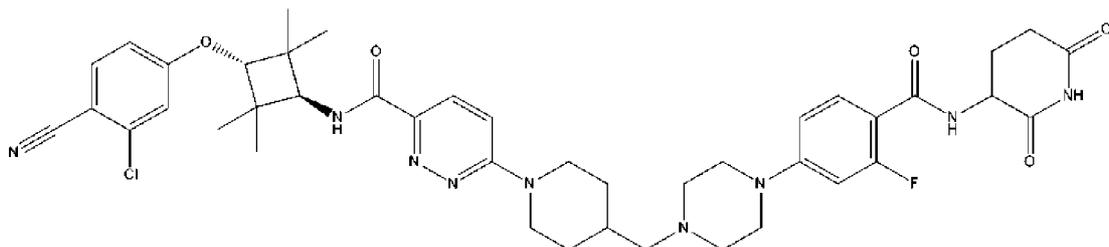
15



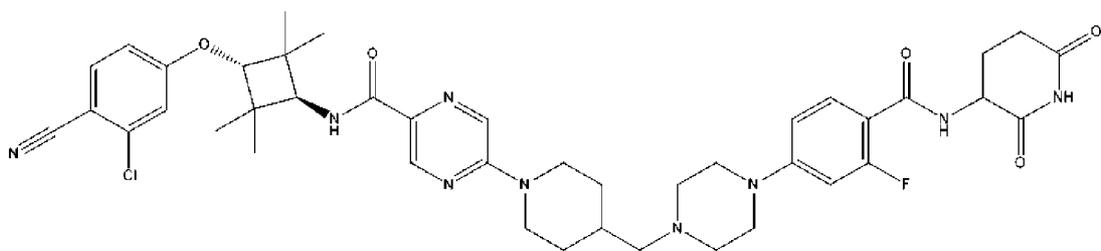
16



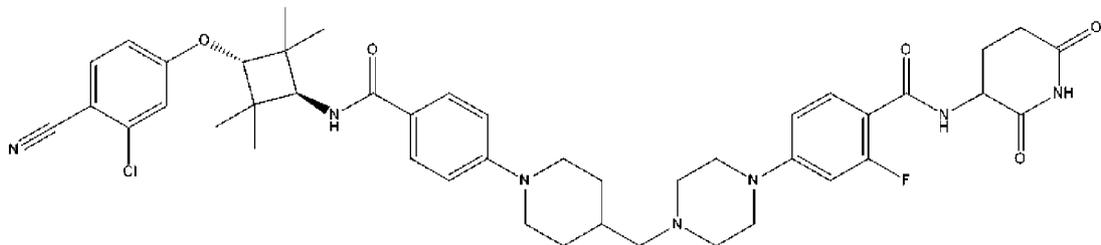
17



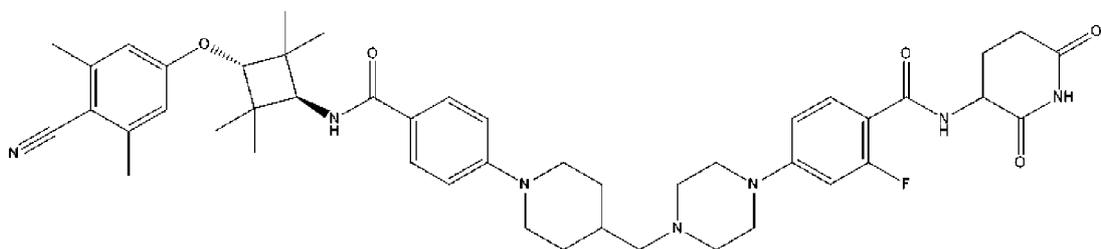
18



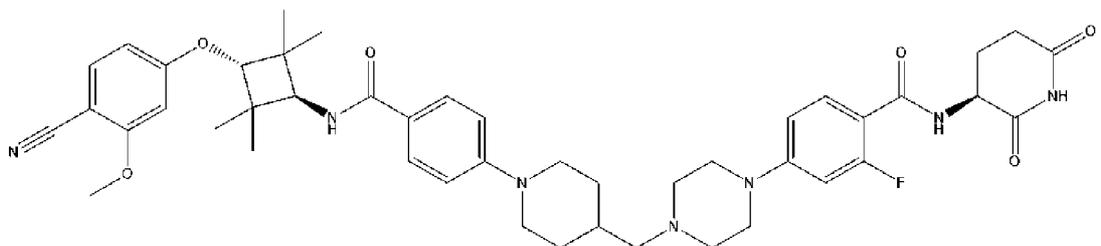
19



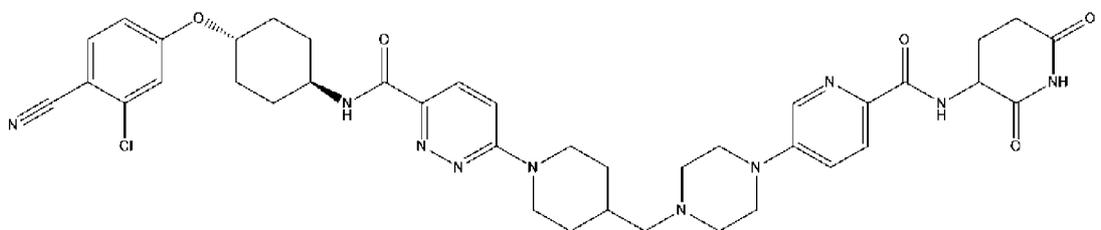
20



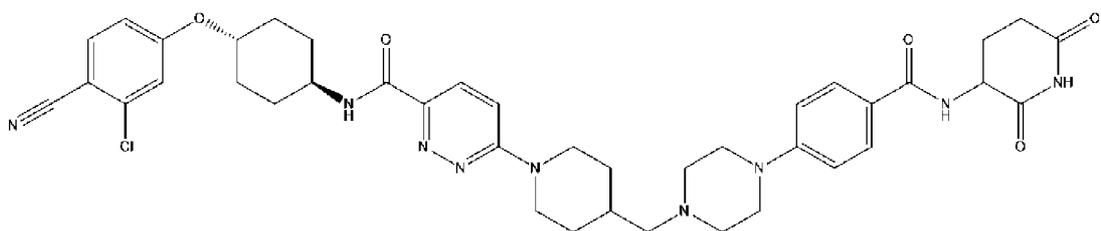
21



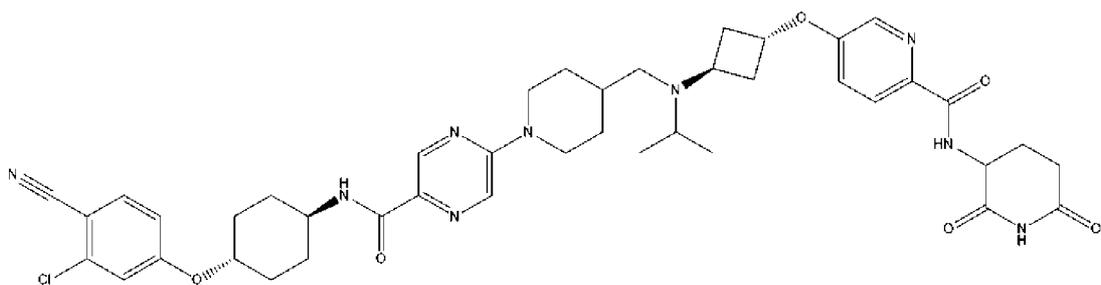
22



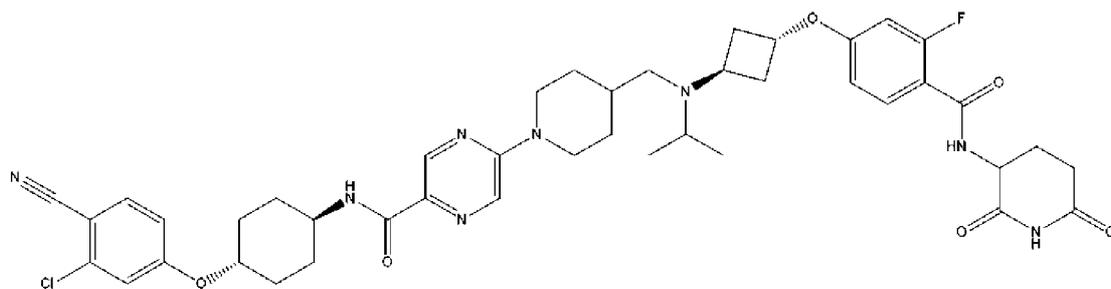
23



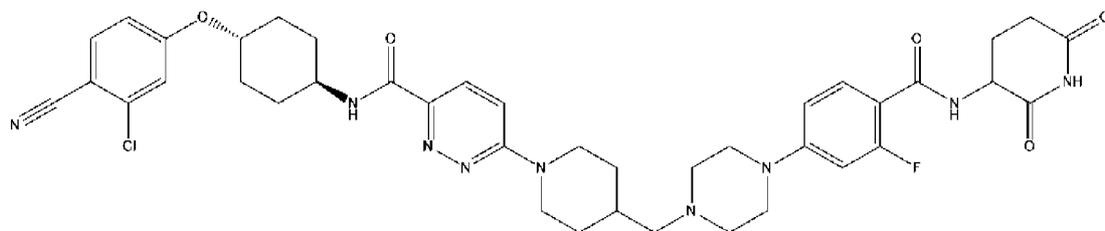
24



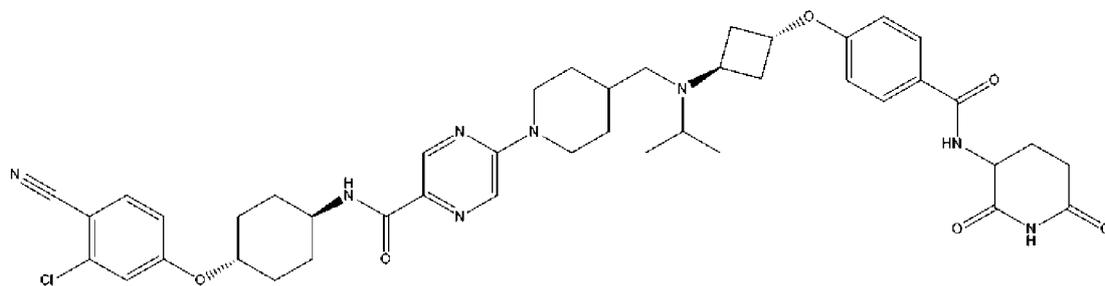
25



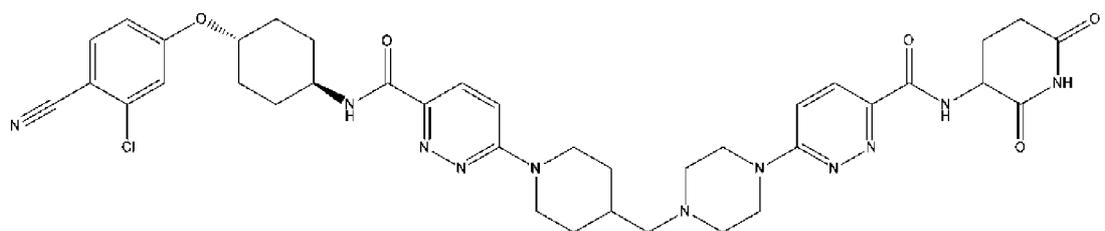
26



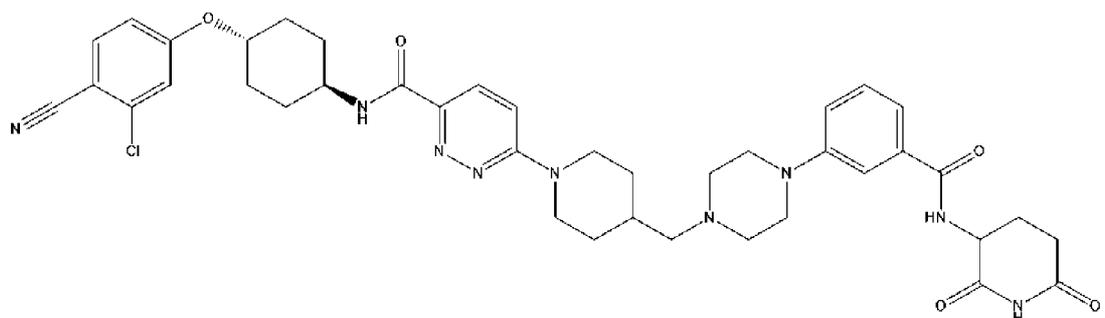
27



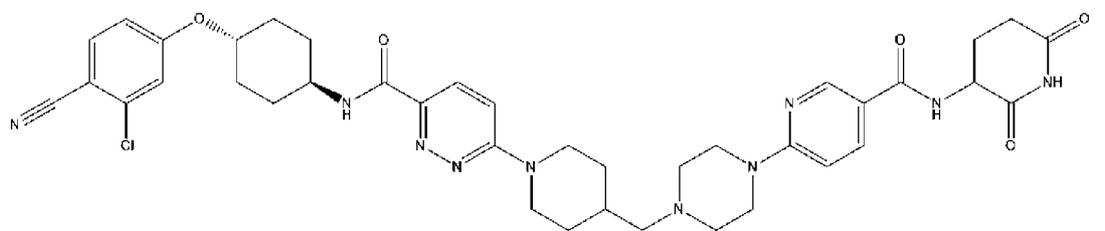
28



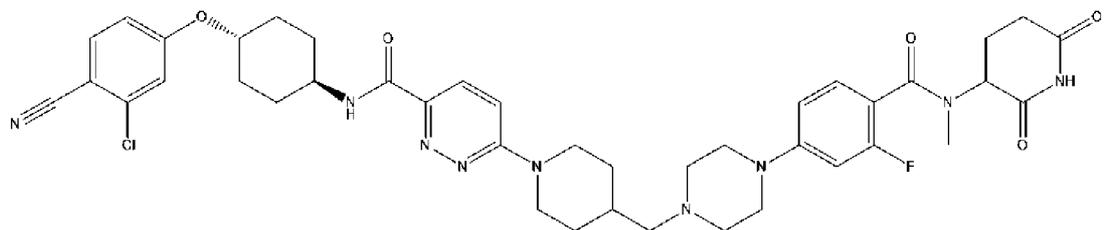
29

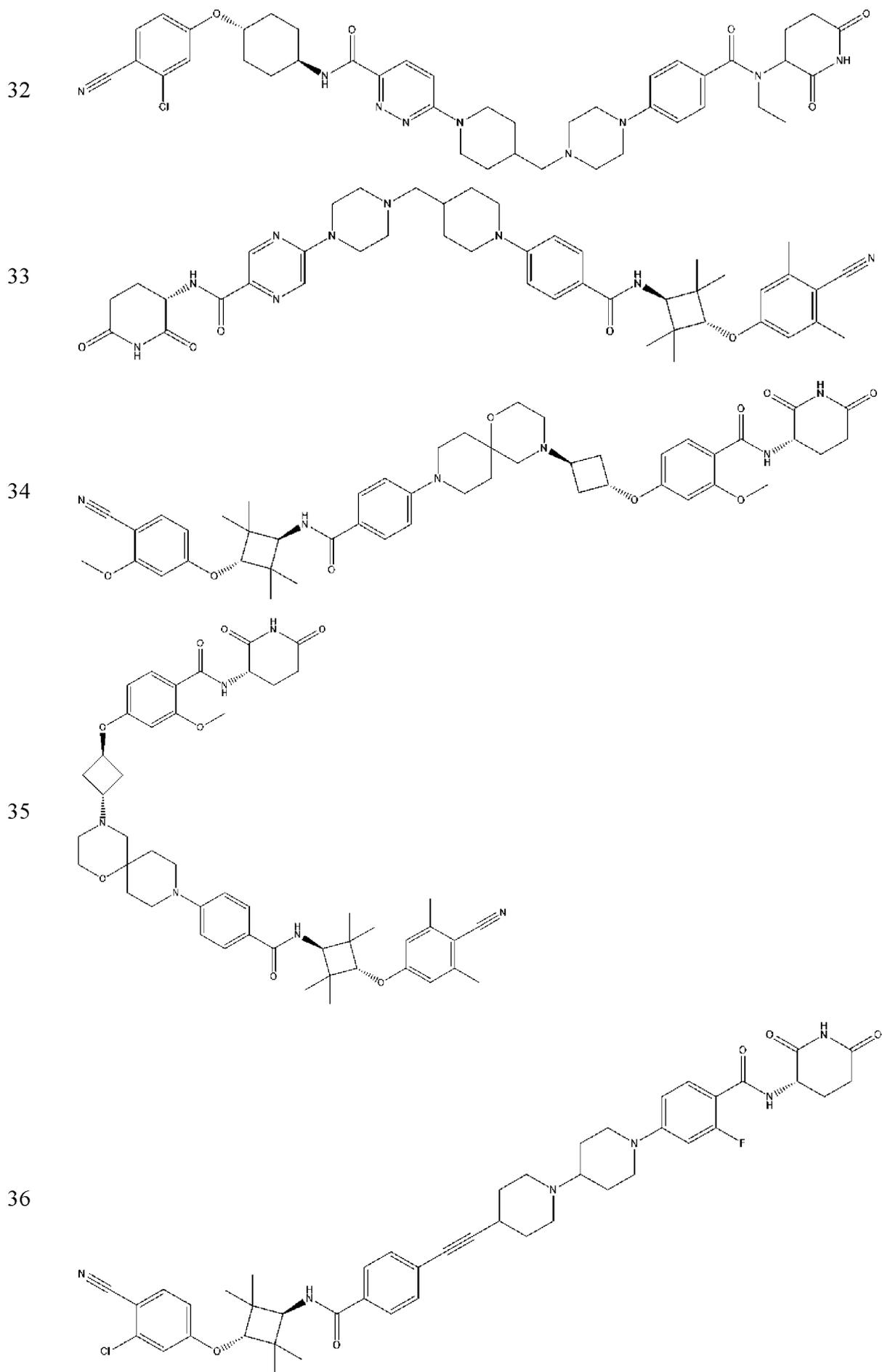


30

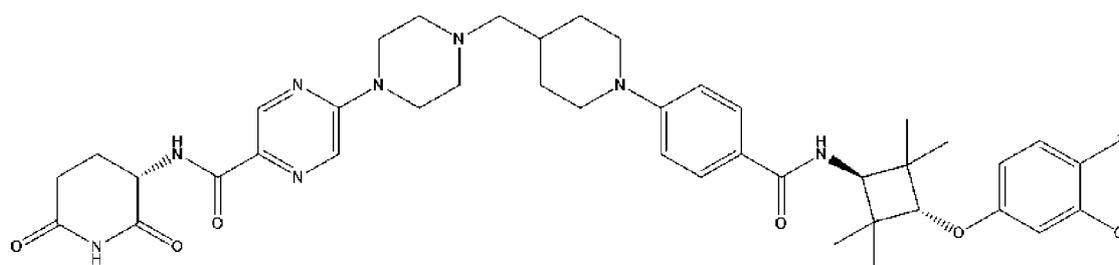


31

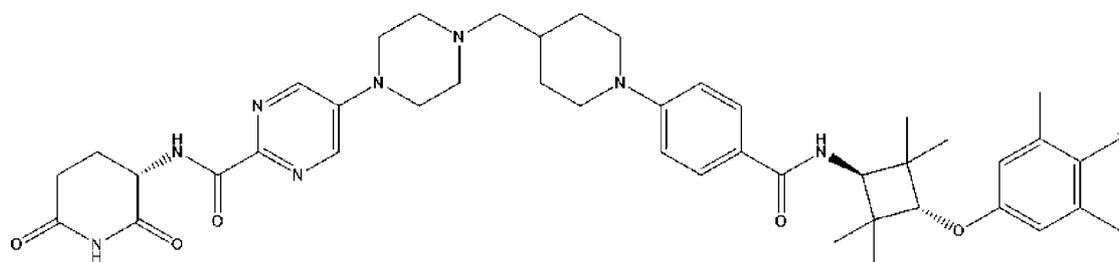




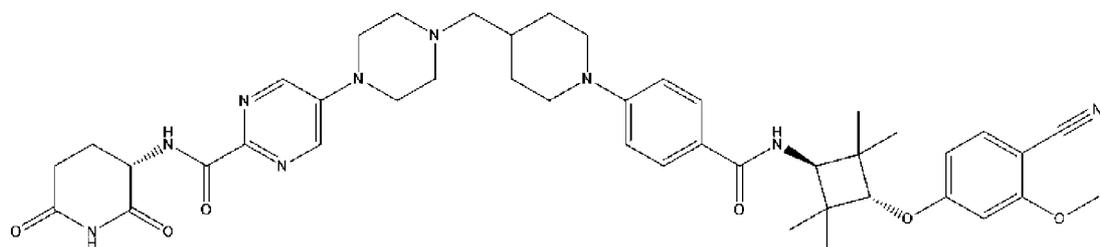
37



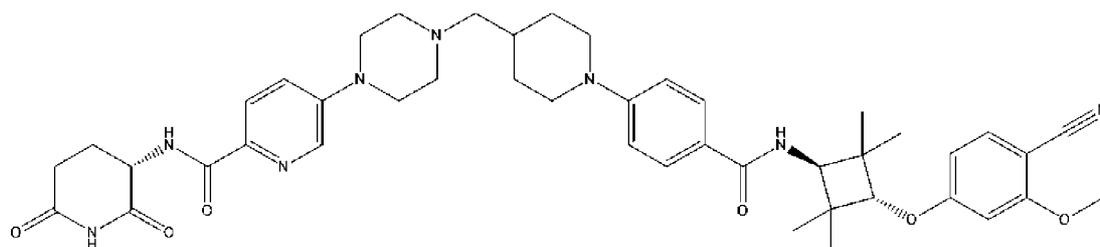
38



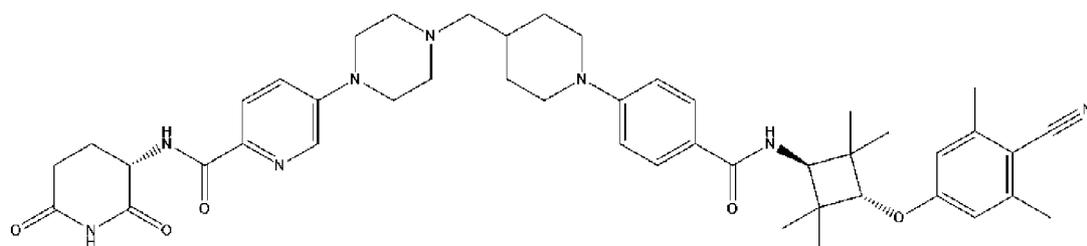
39



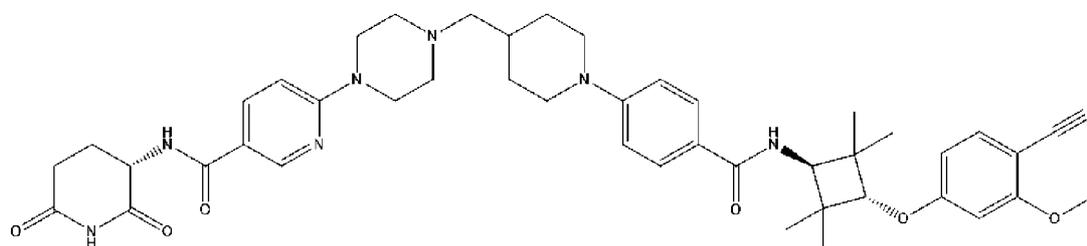
40



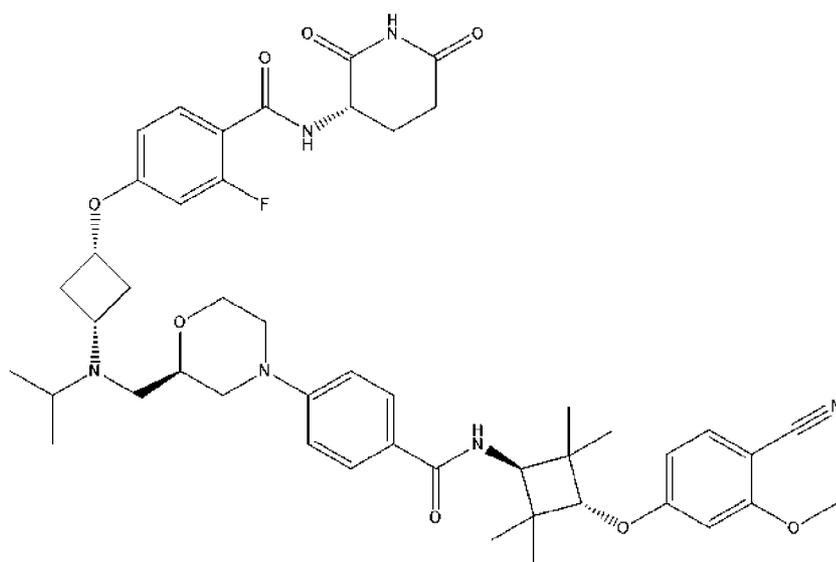
41



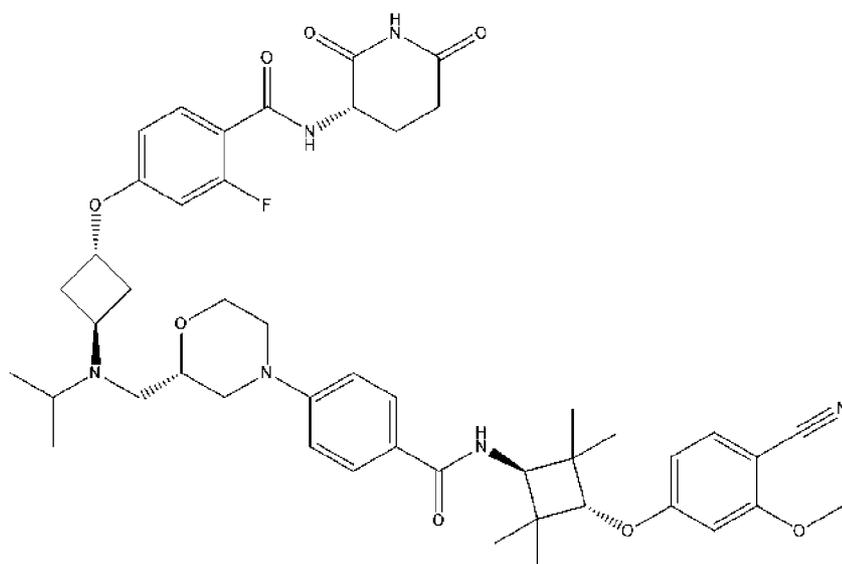
42



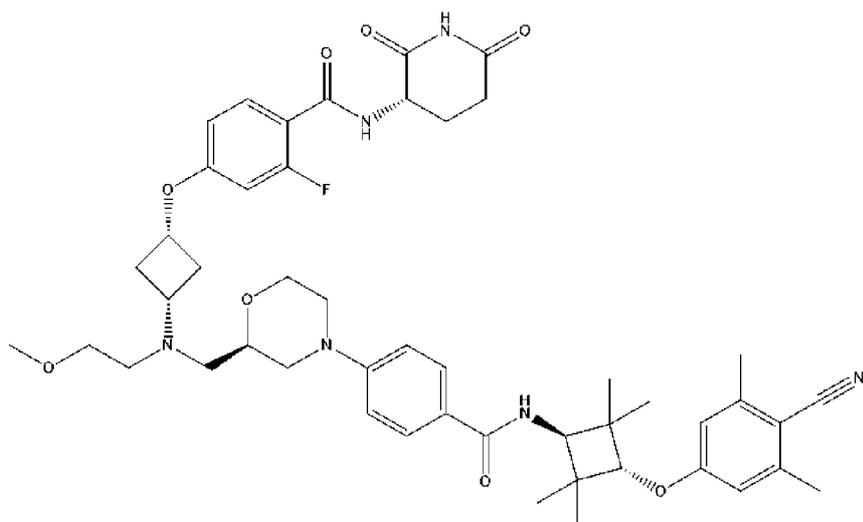
43



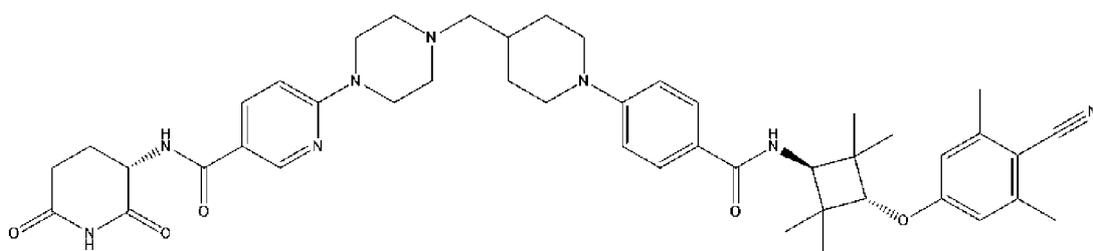
44



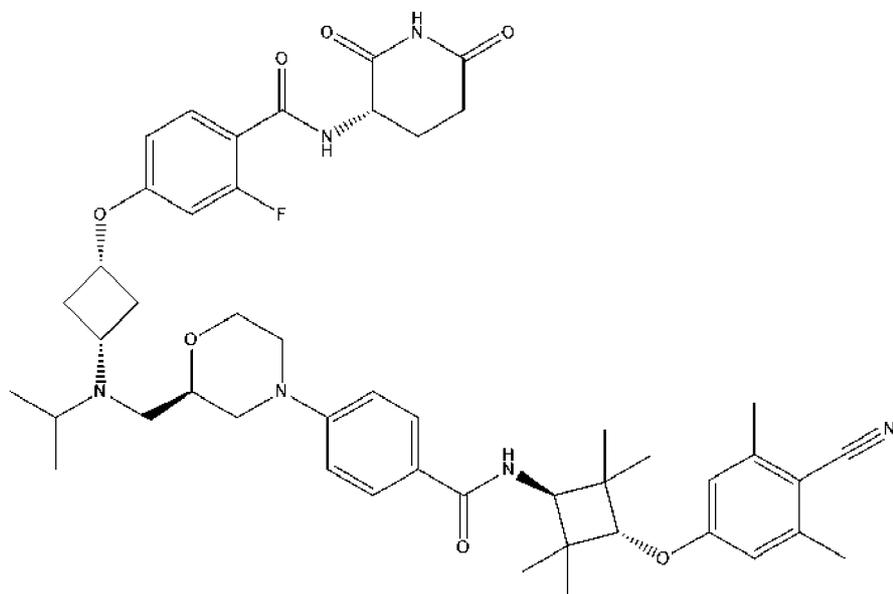
45



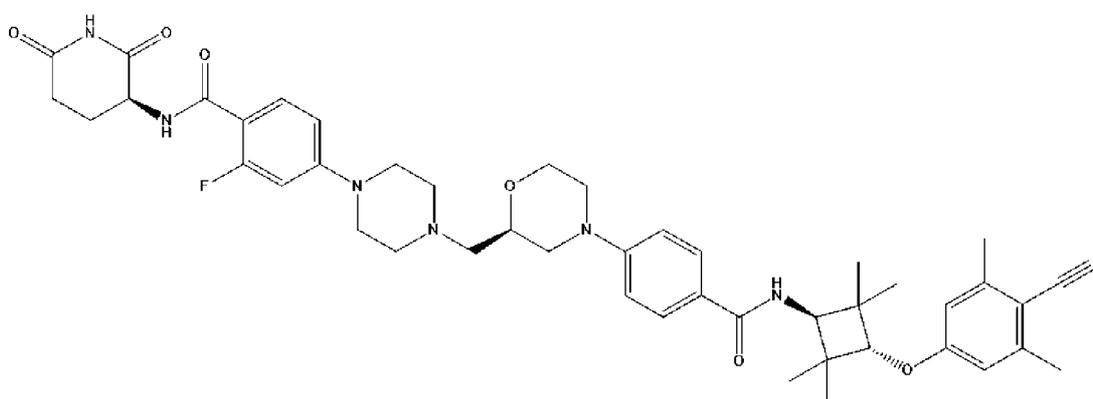
46



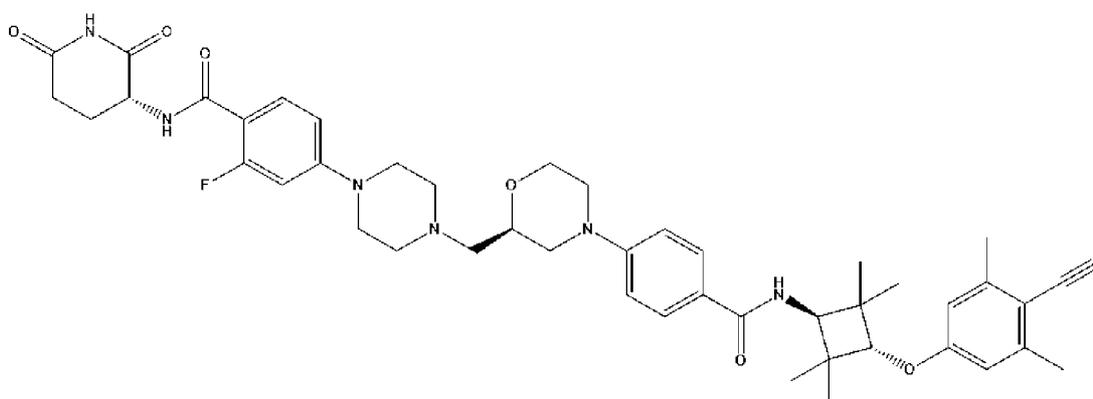
47



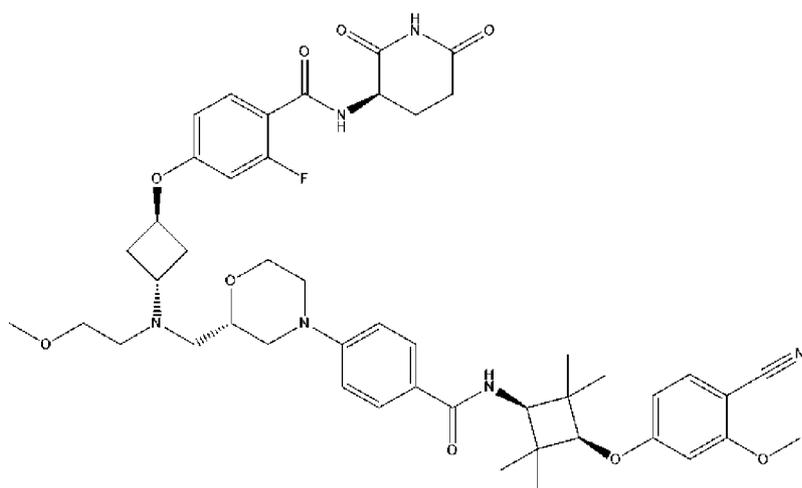
48



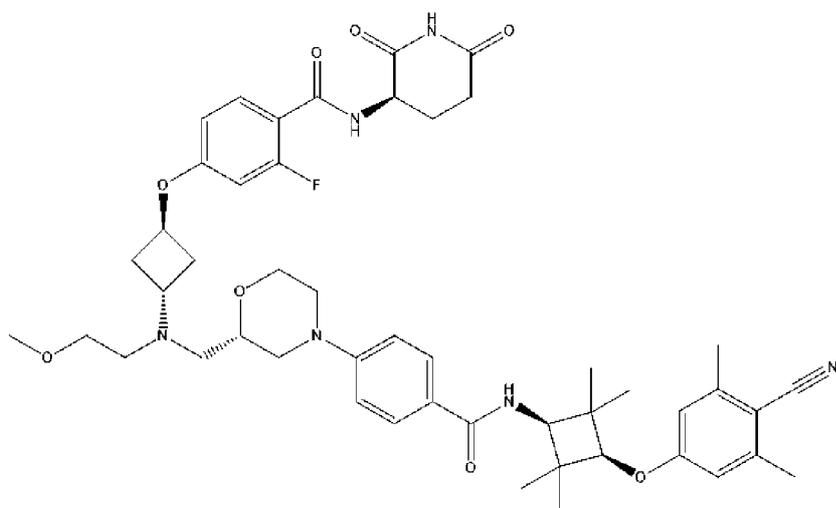
49



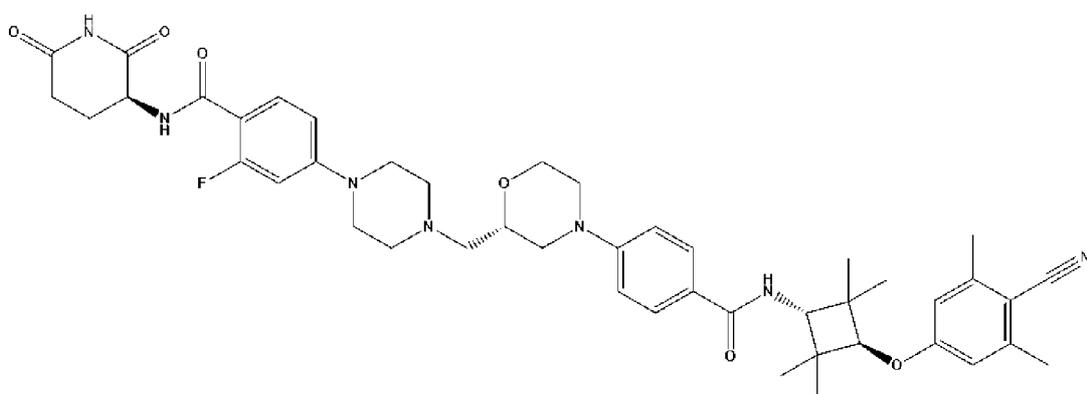
50

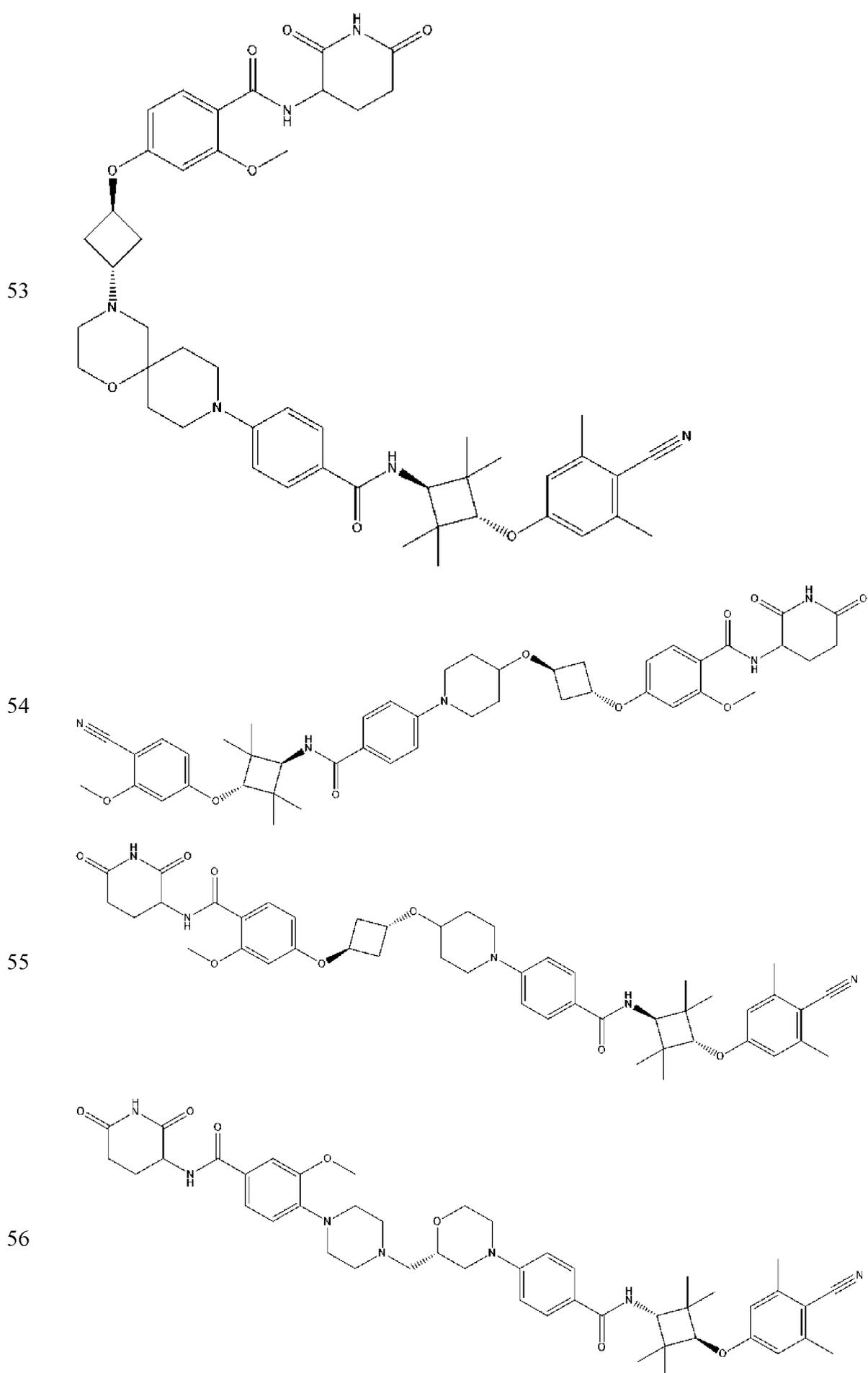


51

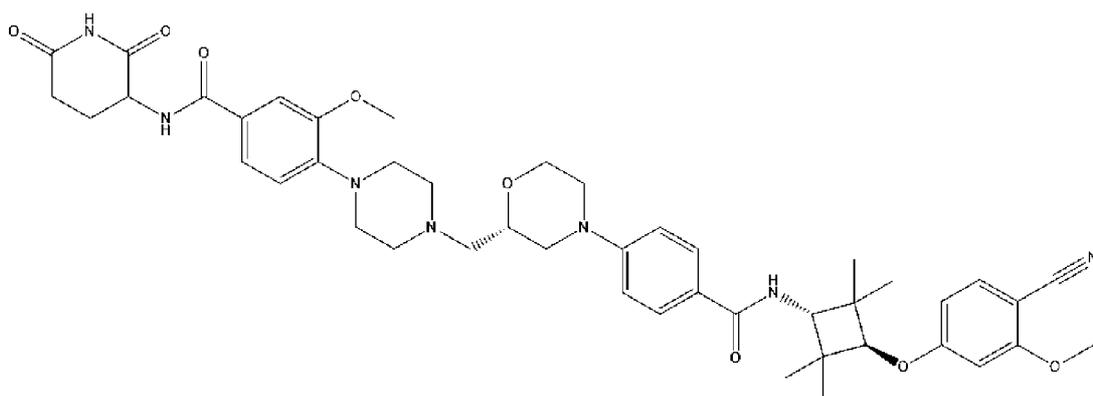


52

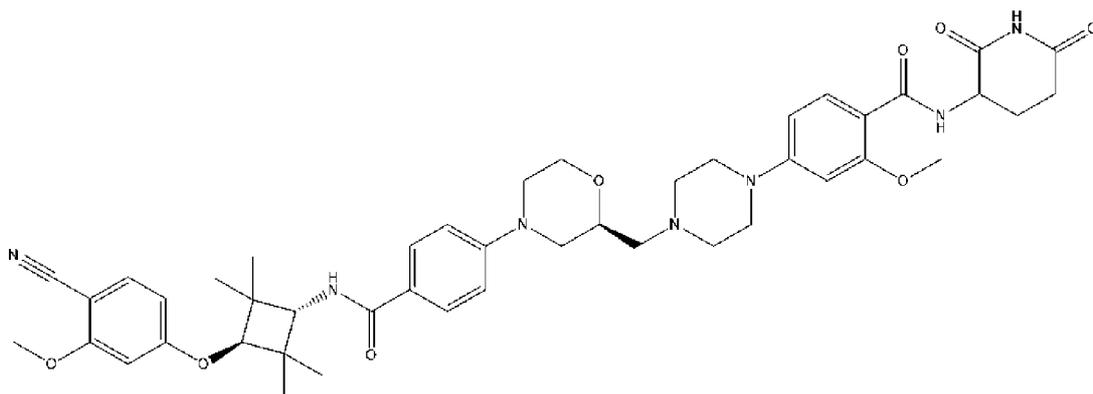




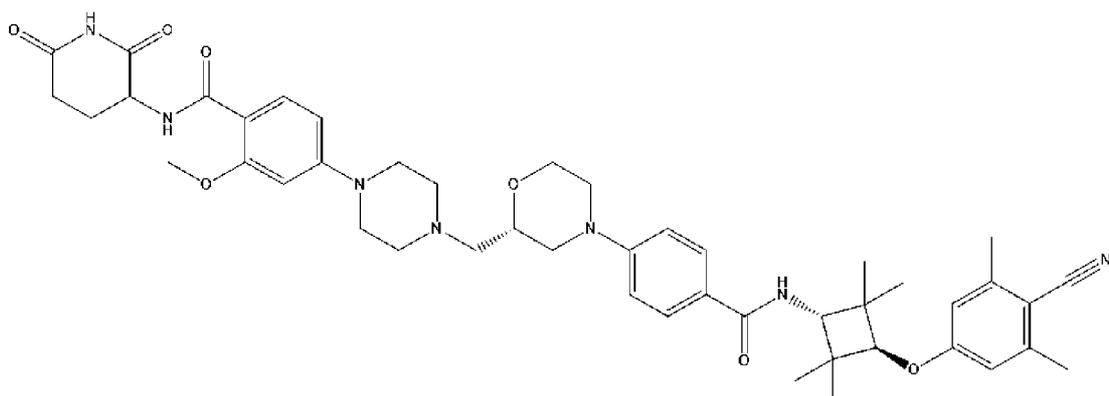
57



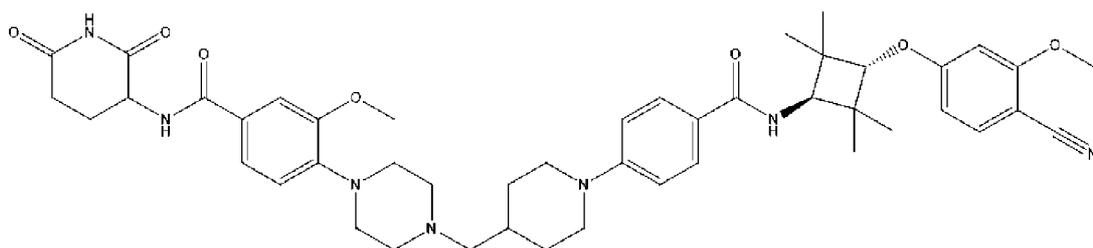
58



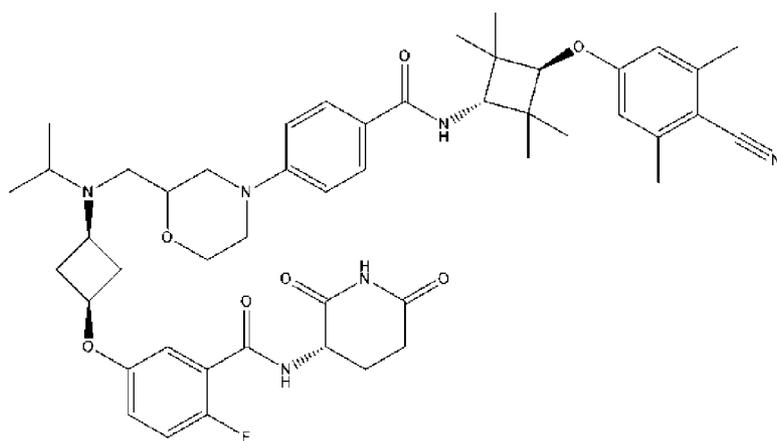
59



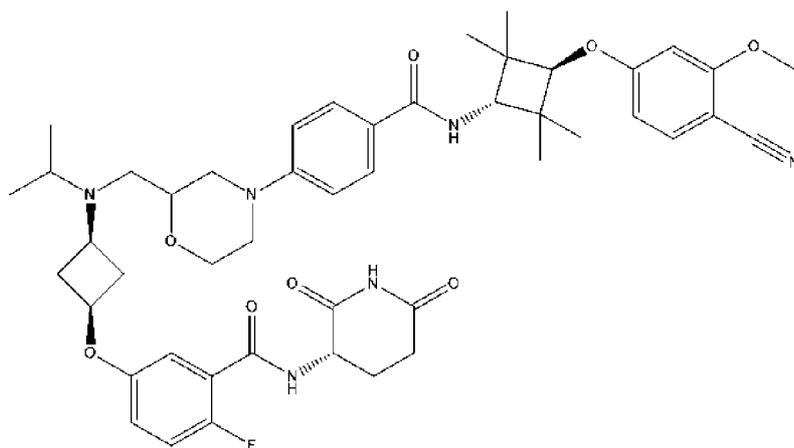
60



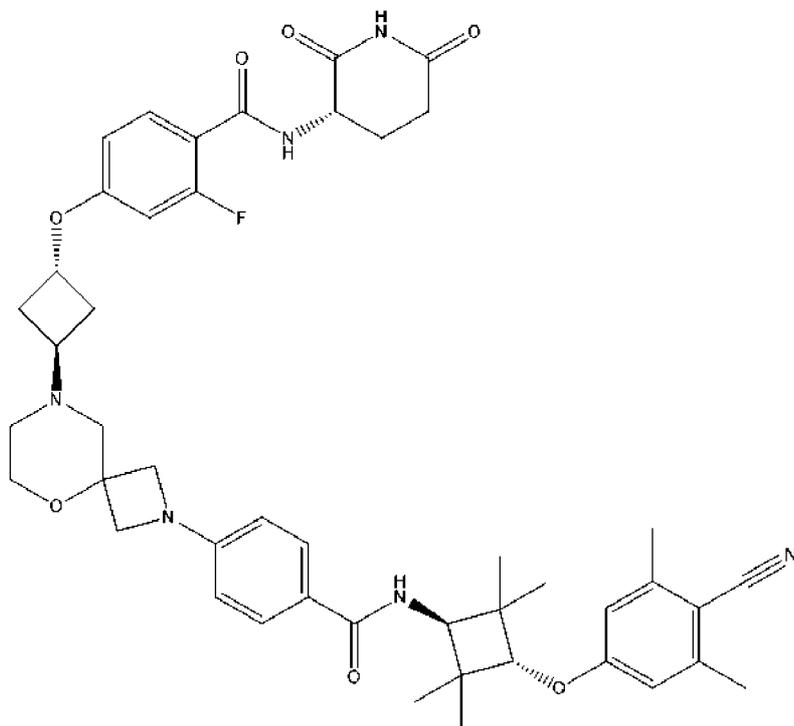
61



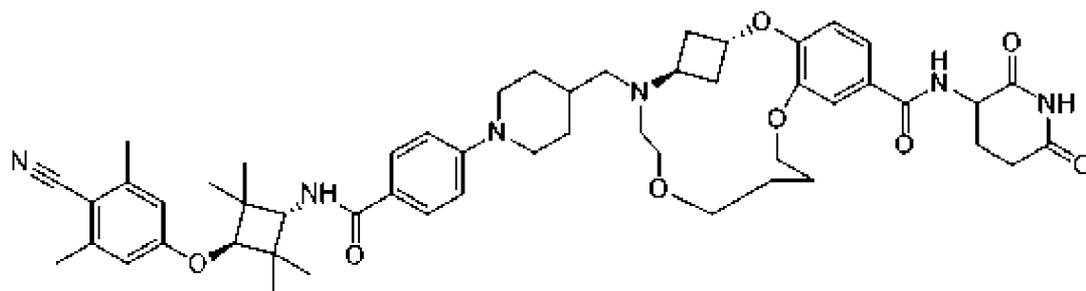
62



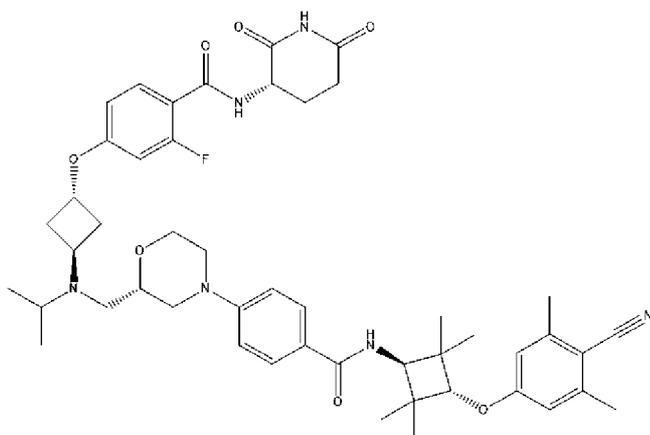
63



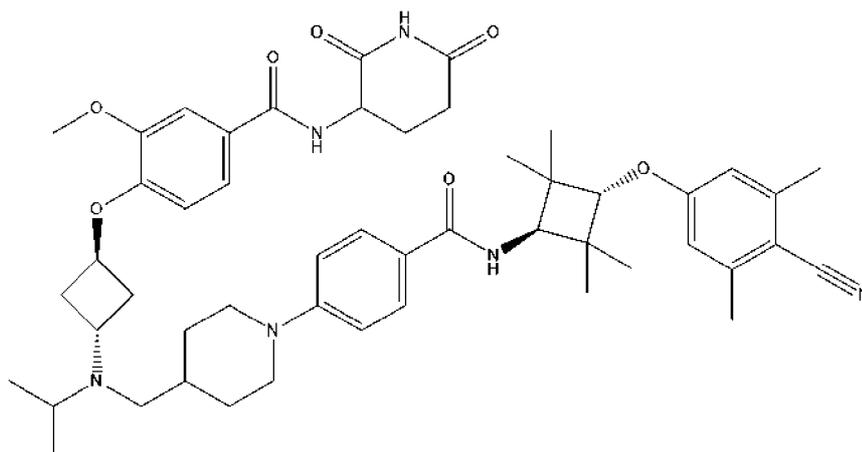
64



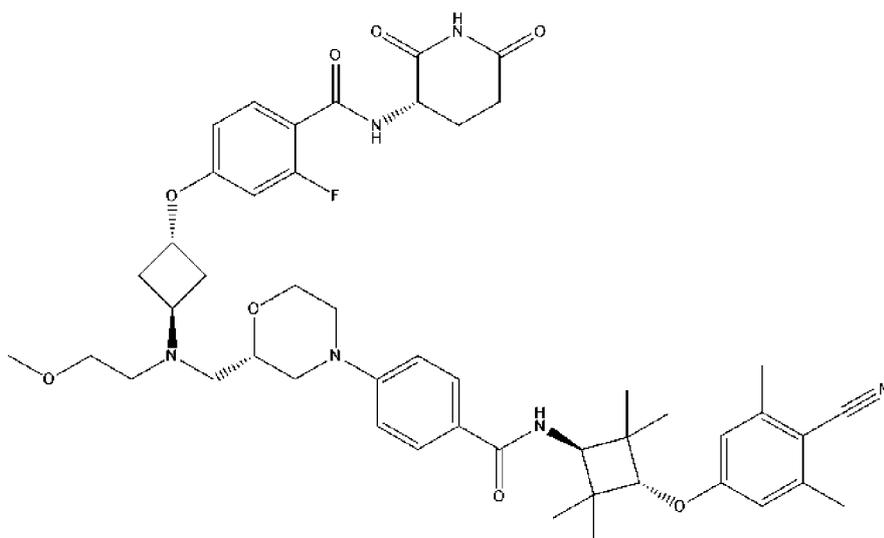
65

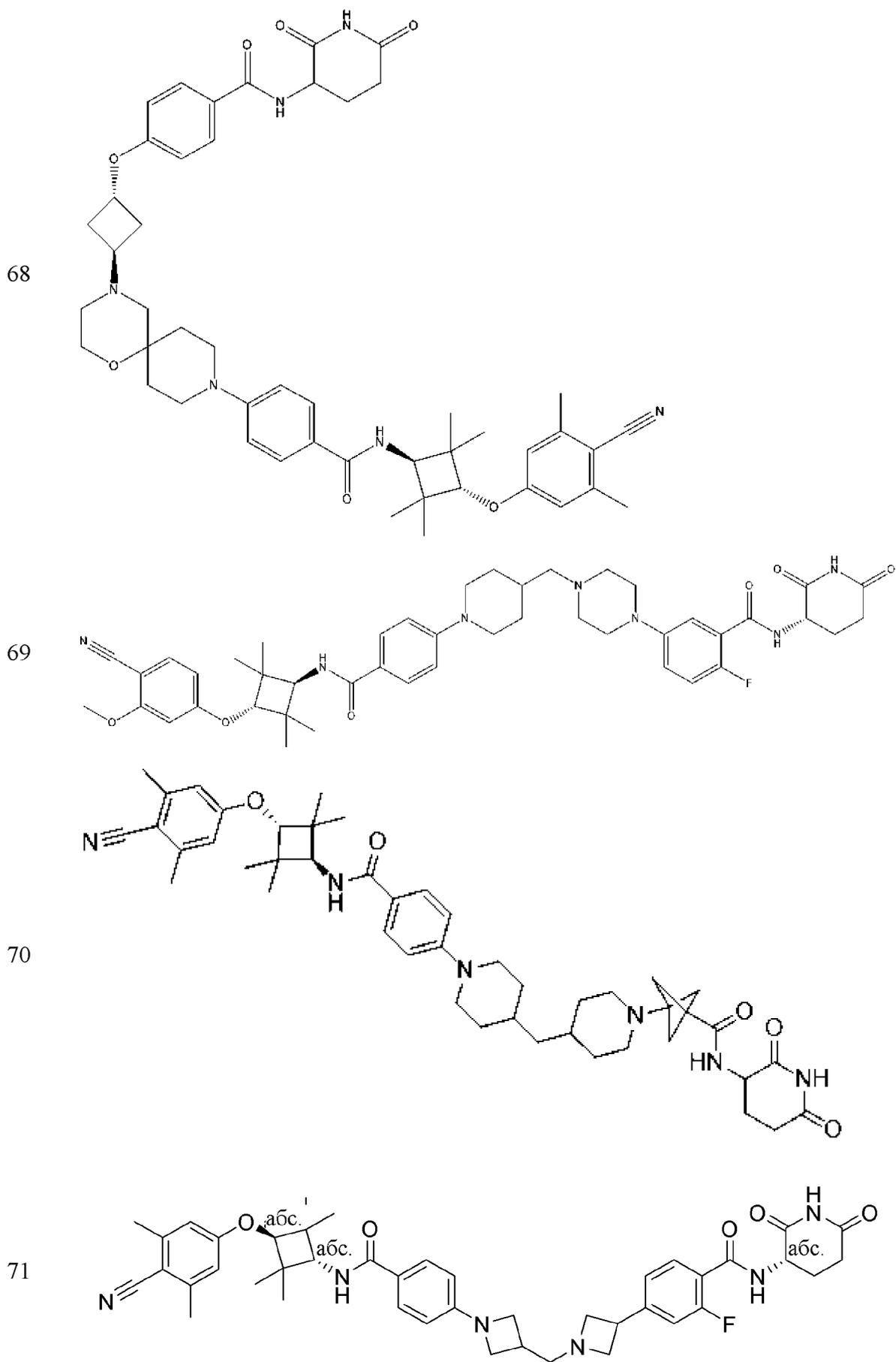


66

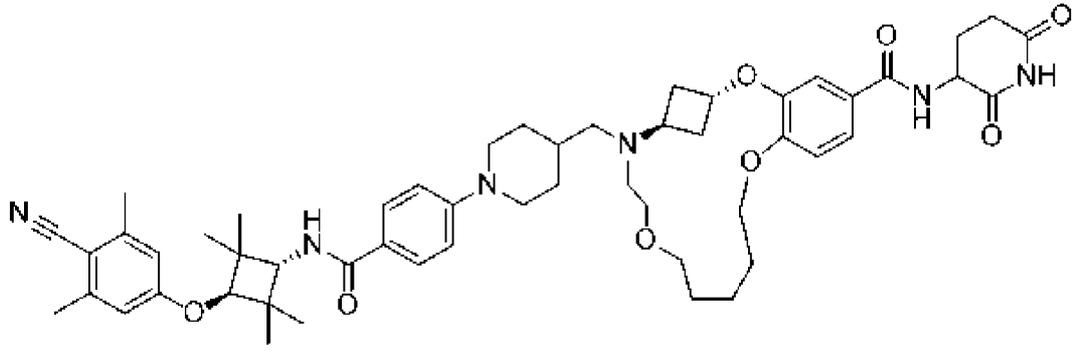


67

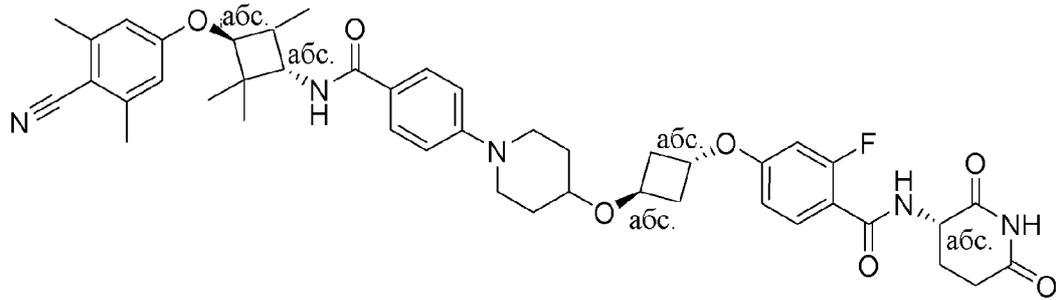




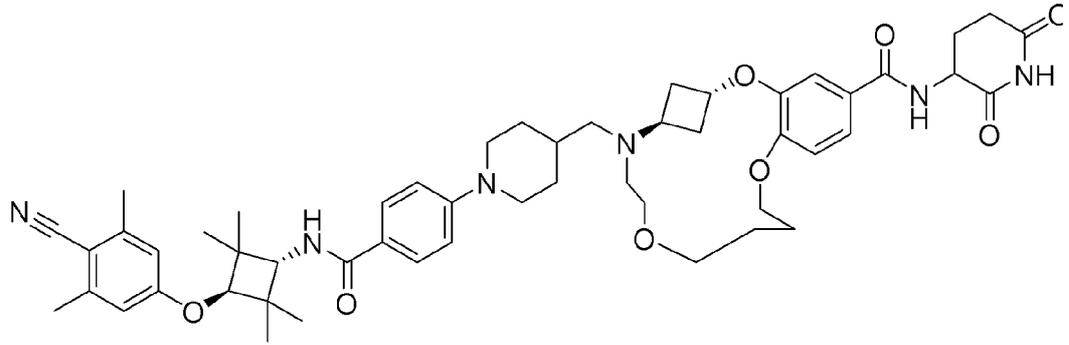
72



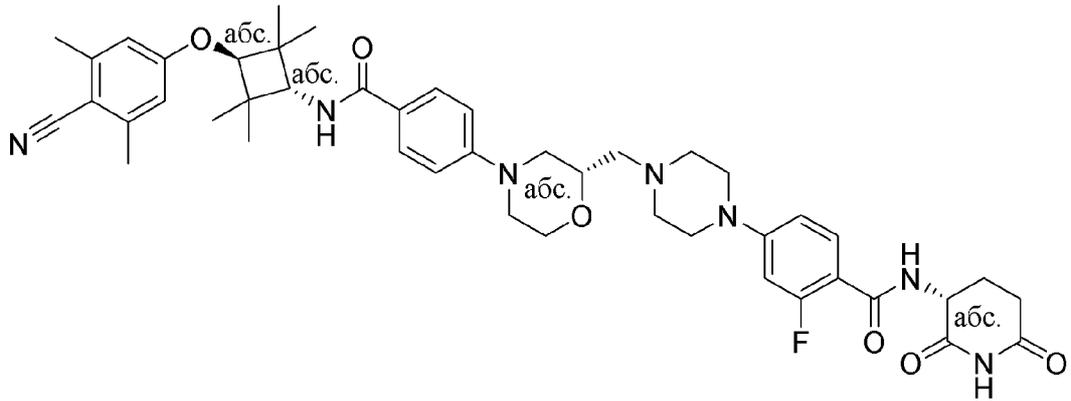
73



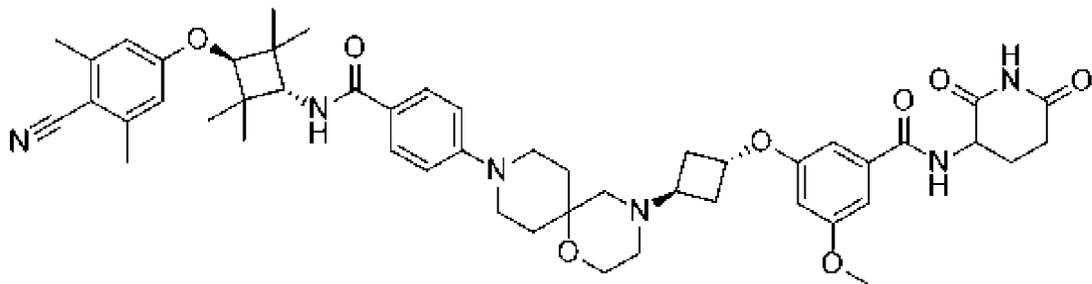
74



75



76



или его фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват или изотопное производное.

[221] В одном аспекте настоящая заявка относится к лечению рака предстательной железы при помощи соединения по настоящему изобретению в комбинации с другим противораковым средством. В одном варианте осуществления рак предстательной железы, который лечат при помощи комбинации соединения по настоящему изобретению и другого противоракового средства, представляет собой метастатический рак предстательной железы. В одном варианте осуществления рак предстательной железы, который лечат при помощи комбинации соединения по настоящему изобретению и другого противоракового средства, представляет собой кастрационно-резистентный или кастрат-резистентный рак предстательной железы. В одном варианте осуществления рак предстательной железы, который лечат при помощи комбинации соединения по настоящему изобретению и другого противоракового средства, представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. В одном варианте осуществления другое противораковое средство представляет собой абиратерон, эстрамустин, доцетаксел, кетоконазол, гозерелин, гистрелин, трипторелин, бусерелин, ципротерон, флутамид, бикалутамид, нилутамид, памидронат, золедронат или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления другое противораковое средство представляет собой абиратерон или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления другое противораковое средство представляет собой абиратерона ацетат.

[222] В одном аспекте лечение рака приводит к уменьшению размера опухоли. Уменьшение размера опухоли также может называться «регресс опухоли». Предпочтительно после лечения размер опухоли уменьшается на 5% или больше по сравнению с ее размером до лечения; более предпочтительно размер опухоли уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75% или больше. Размер опухоли можно измерять с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте размер опухоли можно измерять в виде диаметра опухоли.

[223] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению объема опухоли. Предпочтительно после лечения объем опухоли уменьшается на 5% или больше по сравнению с ее объемом до лечения; более предпочтительно объем опухоли уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75% или больше. Объем опухоли можно измерять с помощью любых воспроизводимых способов измерения.

[224] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению числа опухолей. Предпочтительно после лечения число опухолей уменьшается на 5% или больше по сравнению с числом до лечения; более предпочтительно число опухолей уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более

предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75%. Число опухолей можно измерять с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте число опухолей можно измерять с помощью подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x.

[225] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению числа метастатических очагов в других тканях или органах, отдаленных от места первичной опухоли. Предпочтительно после лечения число метастатических очагов уменьшается на 5% или больше по сравнению с числом до лечения; более предпочтительно число метастатических очагов уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75%. Число метастатических очагов можно измерять с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте число метастатических очагов можно измерять с помощью подсчета метастатических очагов, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x.

[226] В другом аспекте лечение рака приводит к увеличению средней продолжительности выживания популяции получивших лечение субъектов по сравнению с популяцией, получающей только носитель. Предпочтительно средняя продолжительность выживания увеличивается на более чем 30 дней; более предпочтительно на более чем 60 дней; более предпочтительно на более чем 90 дней и наиболее предпочтительно на более чем 120 дней. Увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять с помощью любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, с помощью подсчета для популяции средней длительности периода выживания после начала лечения при помощи активного средства или соединения по настоящему изобретению. В другом предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно также измерять, например, с помощью подсчета для популяции средней длительности периода выживания после завершения первого курса лечения при помощи активного средства или соединения по настоящему изобретению.

[227] В другом аспекте лечение рака приводит к увеличению средней продолжительности выживания популяции получивших лечение субъектов по сравнению с популяцией субъектов, не получавших лечение. Предпочтительно средняя продолжительность выживания увеличивается на более чем 30 дней; более предпочтительно на более чем 60 дней; более предпочтительно на более чем 90 дней и наиболее предпочтительно на более чем 120 дней. Увеличение средней продолжительности

выживания популяции можно измерять с помощью любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять с помощью подсчета для популяции средней длительности периода выживания после начала лечения при помощи активного средства или соединения по настоящему изобретению. В другом предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять с помощью подсчета для популяции средней длительности периода выживания после завершения первого курса лечения при помощи соединения по настоящему изобретению.

[228] В другом аспекте лечение рака приводит к снижению скорости роста опухоли. Предпочтительно после лечения скорость роста опухоли снижается на по меньшей мере 5% по сравнению со скоростью роста опухоли до лечения; более предпочтительно скорость роста опухоли снижается на по меньшей мере 10%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 20%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 30%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 40%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 50%; еще более предпочтительно снижается на по меньшей мере 50% и наиболее предпочтительно снижается на по меньшей мере 75%. Скорость роста опухоли можно измерять с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте скорость роста опухоли измеряют в соответствии с изменением диаметра опухоли на единицу времени.

[229] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению повторного роста опухоли. Предпочтительно после лечения показатель повторного роста опухоли составляет менее чем 5%; более предпочтительно показатель повторного роста опухоли составляет менее чем 10%; более предпочтительно менее чем 20%; более предпочтительно менее чем 30%; более предпочтительно менее чем 40%; более предпочтительно менее чем 50%; еще более предпочтительно менее чем 50% и наиболее предпочтительно менее чем 75%. Повторный рост опухоли можно измерять с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте повторный рост опухоли измеряют с помощью измерения увеличения диаметра опухоли после предыдущего уменьшения размера опухоли, которое последовало за лечением. В другом предпочтительном аспекте на уменьшение повторного роста опухоли указывает неспособность опухолей рецидивировать после остановки лечения.

[230] Дозировки соединения по настоящему изобретению для любого из способов и путей применения, описанных в данном документе, варьируют в зависимости от средства, возраста, веса и клинического состояния субъекта-реципиента, и среди прочих факторов опыт и мнение клинициста или практикующего врача, осуществляющего введение терапевтического средства, влияет на выбранную дозировку.

[231] Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению можно вводить один или более раз в день в течение не более 30 или больше дней, за которыми следуют 1 или больше дней без введения соединения. Данный тип схемы лечения, т. е. введение соединения по настоящему изобретению в последовательные дни, за

которыми следует период без введения соединения, может быть назван как курс лечения. Курс лечения можно повторять такое множество раз, как это необходимо для достижения предполагаемого эффекта.

[232] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению составляет 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 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, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 или 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, двадцати, двадцати пяти, тридцати последовательных дней или один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в виде одной дозы или разделенных доз в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более длительно.

[233] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению составляет от приблизительно 10 до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 до приблизительно 70 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 80 мг, от приблизительно 60 до приблизительно 90 мг, от приблизительно 70 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 80 до приблизительно 110 мг, от приблизительно 90 до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 130 мг, от приблизительно 110 до приблизительно 140 мг, от приблизительно 120 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 130 до приблизительно 160 мг, от приблизительно 140 до приблизительно 170 мг, от приблизительно 150 до приблизительно 180 мг, от приблизительно 160 до приблизительно 190 мг, от приблизительно 170 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 180 до приблизительно 210 мг, от приблизительно 190 до приблизительно 220 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 230 мг, от приблизительно 210 до приблизительно 240 мг, от приблизительно 220 до приблизительно 250 мг, от приблизительно 230 до



приблизительно 900 до приблизительно 930 мг, от приблизительно 910 до приблизительно 940 мг, от приблизительно 920 до приблизительно 950 мг, от приблизительно 930 до приблизительно 960 мг, от приблизительно 940 до приблизительно 970 мг, от приблизительно 950 до приблизительно 980 мг, от приблизительно 960 до приблизительно 990 мг или от приблизительно 970 до приблизительно 1000 мг, которое вводится один раз, два раза, три раза, четыре раза или больше раз в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно регулировать по отношению к весу пациента в кг, площади поверхности тела в м<sup>2</sup> и/или возрасту в годах).

[234] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению составляет от приблизительно 70 мг до приблизительно 1000 мг, которое вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или больше раз в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно регулировать по отношению к весу пациента в кг, площади поверхности тела в м<sup>2</sup> и/или возрасту в годах).

[235] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению составляет приблизительно 70 мг, 105 мг, 140 мг, 175 мг, 210 мг, 245 мг, 280 мг, 315 мг, 350 мг, 385 мг, 420 мг, 455 мг, 490 мг, 525 мг, 560 мг, 595 мг, 630 мг, 665 мг или 700 мг, которое вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или больше раз в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно регулировать по отношению к весу пациента в кг, площади поверхности тела в м<sup>2</sup> и/или возрасту в годах).

[236] Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может также находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг в день до приблизительно 100 мг/кг в день. В одном аспекте терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от приблизительно 0,05 мг/кг в день до приблизительно 10 мг/кг в день. В одном аспекте терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от приблизительно 0,075 мг/кг в день до приблизительно 5 мг/кг в день. В одном аспекте терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от приблизительно 0,10 мг/кг в день до приблизительно 1 мг/кг в день. В одном аспекте терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от приблизительно 0,20 мг/кг в день до приблизительно 0,70 мг/кг в день.

[237] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению составляет приблизительно 0,10 мг/кг в день, приблизительно 0,15 мг/кг в день, приблизительно 0,20 мг/кг в день, приблизительно 0,25 мг/кг в день, приблизительно 0,30 мг/кг в день, приблизительно 0,35 мг/кг в день, приблизительно 0,40 мг/кг в день, приблизительно 0,45 мг/кг в день, приблизительно 0,50 мг/кг в день, приблизительно 0,55 мг/кг в день, приблизительно 0,60 мг/кг в день, приблизительно 0,65 мг/кг в день, приблизительно 0,70 мг/кг в день, приблизительно 0,75

мг/кг в день, приблизительно 0,80 мг/кг в день, приблизительно 0,85 мг/кг в день, приблизительно 0,90 мг/кг в день, приблизительно 0,95 мг/кг в день или приблизительно 1,00 мг/кг в день.

[238] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению составляет приблизительно 1,05 мг/кг в день, приблизительно 1,10 мг/кг в день, приблизительно 1,15 мг/кг в день, приблизительно 1,20 мг/кг в день, приблизительно 1,25 мг/кг в день, приблизительно 1,30 мг/кг в день, приблизительно 1,35 мг/кг в день, приблизительно 1,40 мг/кг в день, приблизительно 1,45 мг/кг в день, приблизительно 1,50 мг/кг в день, приблизительно 1,55 мг/кг в день, приблизительно 1,60 мг/кг в день, приблизительно 1,65 мг/кг в день, приблизительно 1,70 мг/кг в день, приблизительно 1,75 мг/кг в день, приблизительно 1,80 мг/кг в день, приблизительно 1,85 мг/кг в день, приблизительно 1,90 мг/кг в день, приблизительно 1,95 мг/кг в день или приблизительно 2,00 мг/кг в день.

[239] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению составляет приблизительно 2 мг/кг в день, приблизительно 2,5 мг/кг в день, приблизительно 3 мг/кг в день, приблизительно 3,5 мг/кг в день, приблизительно 4 мг/кг в день, приблизительно 4,5 мг/кг в день, приблизительно 5 мг/кг в день, приблизительно 5,5 мг/кг в день, приблизительно 6 мг/кг в день, приблизительно 6,5 мг/кг в день, приблизительно 7 мг/кг в день, приблизительно 7,5 мг/кг в день, приблизительно 8,0 мг/кг в день, приблизительно 8,5 мг/кг в день, приблизительно 9,0 мг/кг в день, приблизительно 9,5 мг/кг в день или приблизительно 10 мг/кг в день.

[240] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводят субъекту один раз в день. В одном варианте осуществления данную суточную дозу соединения соединения по настоящему изобретению можно вводить субъекту за один раз. В одном варианте осуществления данную суточную дозу соединения по настоящему изобретению можно вводить субъекту в виде двух частей (т. е. разделенная доза). В одном варианте осуществления данную суточную дозу соединения по настоящему изобретению можно вводить субъекту в виде трех разделенных доз. В одном варианте осуществления данную суточную дозу соединения по настоящему изобретению можно вводить субъекту в виде четырех разделенных доз. В одном варианте осуществления данную суточную дозу соединения по настоящему изобретению можно вводить субъекту в виде пяти или более разделенных доз. В одном варианте осуществления такие части или разделенные дозы вводят субъекту через регулярные промежутки времени в течение дня, например, каждые 12 часов, каждые 8 часов, каждые 6 часов, каждые 5 часов, каждые 4 часа и т. д.

[241] Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению можно изначально оценить либо на основании анализов клеточной культуры, либо на животных моделях, как правило, на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно применять для определения надлежащего диапазона концентрации и пути введения. Затем такую информацию можно применять для

определения доз и путей введения, применимых в отношении людей. Терапевтическую/профилактическую эффективность и токсичность можно определять с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, ED<sub>50</sub> (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции) и LD<sub>50</sub> (доза, летальная для 50% популяции). Соотношение дозы, обеспечивающей токсичный эффект, и дозы, обеспечивающей терапевтический эффект, представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен как соотношение LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие значения терапевтического индекса, являются предпочтительными. Дозировка может варьировать в пределах данного диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[242] Дозировку и введение регулируют для обеспечения достаточных уровней соединения по настоящему изобретению или для поддержания необходимого эффекта. Факторы, которые можно учитывать, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, рацион, время и частоту введения, комбинацию(-и) лекарственного средства, аллергические реакции и толерантность/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю, один раз в две недели или в месяц в зависимости от периода полувыведения и клиренса конкретного состава.

[243] В одном варианте осуществления для способов лечения рака предстательной железы с применением комбинации соединения по настоящему изобретению и другого противоракового средства терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению описано в данном документе, а терапевтически эффективное количество противоракового средства составляет 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 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, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 или 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати,

четырнадцати, пятнадцати или тридцати последовательных дней или один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в виде одной дозы или разделенных доз в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более длительно.

[244] В одном варианте осуществления для способов лечения рака предстательной железы с применением комбинации соединения по настоящему изобретению и абиратерона или его фармацевтически приемлемой соли терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению описано в данном документе, а терапевтически эффективное количество абиратерона или его фармацевтически приемлемой соли составляет 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 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, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, или 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, тридцати последовательных дней или один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в виде одной дозы или разделенных доз в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более длительно. В одном варианте осуществления абиратерон представляет собой абиратерона ацетат.

[245] В одном варианте осуществления для способов лечения рака предстательной железы с применением комбинации соединения по настоящему изобретению и абиратерона ацетата терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению описано в данном документе, а терапевтически эффективное количество абиратерона ацетата составляет 1000 мг, которые вводят перорально один раз в день в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, двадцати, двадцати пяти, тридцати последовательных дней или более в виде одной дозы или разделенных доз. В одном варианте осуществления ацетат абиратерона вводят в комбинации с 5 мг преднизона, который вводят перорально два раза в день. В одном варианте осуществления комбинацию соединения по настоящему изобретению и абиратерона ацетата вводят субъекту,

нуждающемуся в этом, в состоянии натошак. В одном варианте осуществления субъект не принимает пищу в течение по меньшей мере двух часов до и по меньшей мере одного часа после введения комбинации соединения по настоящему изобретению и абиратерона ацетата.

[246] В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению и абиратерона ацетат вводят субъекту одновременно. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и абиратерона ацетат вводят субъекту последовательно.

[247] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и противораковое средство вводят субъекту в непосредственной близости по времени.

[248] В некоторых вариантах осуществления выражение «непосредственная близость по времени» означает, что введение соединения по настоящему изобретению осуществляют в пределах промежутка времени до или после введения противоракового средства, таким образом, что терапевтический эффект соединения по настоящему изобретению перекрывается с терапевтическим эффектом противоракового средства. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект соединения по настоящему изобретению полностью перекрывается с терапевтическим эффектом противоракового средства. В некоторых вариантах осуществления выражение «непосредственная близость по времени» означает, что введение соединения по настоящему изобретению осуществляют в пределах промежутка времени до или после введения противоракового средства таким образом, что между соединением по настоящему изобретению и противораковым средством достигается синергический эффект. В одном варианте осуществления противораковое средство представляет собой абиратерона ацетат.

[249] «Непосредственная близость по времени» может варьировать в соответствии с различными факторами, включающими без ограничения возраст, пол, вес, генетический фон, медицинское состояние, анамнез заболевания и историю лечения субъекта, которому предполагается введение терапевтических средств; заболевание или состояние, подлежащие лечению или облегчению; терапевтический исход, который должен быть достигнут; дозировку, частоту введения доз и продолжительность введения доз терапевтических средств; фармакокинетику и фармакодинамику терапевтических средств и путь(-и), посредством которого(-ых) вводят терапевтические средства. В некоторых вариантах осуществления «непосредственная близость по времени» означает в пределах 15 минут, в пределах 30 минут, в пределах одного часа, в пределах двух часов, в пределах четырех часов, в пределах шести часов, в пределах восьми часов, в пределах 12 часов, в пределах 18 часов, в пределах 24 часов, в пределах 36 часов, в пределах 2 дней, в пределах 3 дней, в пределах 4 дней, в пределах 5 дней, в пределах 6 дней, в пределах одной недели, в пределах 2 недель, в пределах 3 недель, в пределах 4 недель, в пределах 6 недель или в пределах 8 недель. В некоторых вариантах осуществления многократное введение одного терапевтического средства можно осуществлять в непосредственной близости по времени по отношению к однократному введению другого терапевтического средства. В некоторых

вариантах осуществления непосредственная близость по времени может изменяться в течение курса лечения или в пределах схемы введения доз.

#### Фармацевтические композиции

[250] В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению составлено для перорального введения. Например, в одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению составлено в виде таблетки, которая содержит ноль, одно, два или более из каждого из следующего: эмульгатор; поверхностно-активное вещество; связующее вещество; разрыхлитель; вещество, способствующее скольжению, и смазывающее средство.

[251] В одном варианте осуществления эмульгатор представляет собой гипромеллозу.

[252] В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликольсукцинат витамина Е.

[253] В одном варианте осуществления связующее вещество (также упоминаемое в данном документе как наполнитель) выбрано из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, сахарозы, глюкозы и сорбита.

[254] В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

[255] В одном варианте осуществления вещество, способствующее скольжению, относится к веществу, применяемому для увеличения сыпучести порошка с помощью уменьшения сцепления между частицами. В одном варианте осуществления в лекарственных формах по настоящему изобретению вещество, способствующее скольжению, выбрано из группы, состоящей из диоксида кремния, безводного коллоидного диоксида кремния, крахмала и талька.

[256] В одном варианте осуществления смазывающее средство относится к веществу, которое предупреждает слипание и/или комкование ингредиентов в устройствах, применяемых в получении лекарственных форм по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления в лекарственных формах по настоящему изобретению смазывающее средство выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты и растительного стеарина.

[257] Фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению можно изготавливать способом, который является общеизвестным, например, с помощью способов традиционного смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, захватывания или лиофилизирования. Фармацевтические композиции можно составлять традиционным способом с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей, предусматривающих вспомогательные вещества и/или вспомогательные средства, которые облегчают обработку соединения по настоящему изобретению с получением препаратов, которые можно применять в фармацевтике. Безусловно, подходящий состав зависит от выбранного пути введения.

[258] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (в случае водорастворимости) или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального получения стерильных растворов для инъекций или дисперсий. Носители, подходящие для внутривенного введения, включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Stremphor EL™ (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть текучей настолько, чтобы обеспечивалась возможность введения через шприц. Она должна быть стабильной при условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от контаминирующего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью применения покрытия, такого как лецитин, с помощью поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с помощью применения поверхностно-активных веществ. Предупреждение действия микроорганизмов может достигаться с помощью применения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях будет предпочтительным включать изотонические средства, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия, в композицию. Продленная абсорбция пригодных для инъекции композиций может быть обусловлена включением в композицию средства, которое замедляет абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[259] Стерильные растворы, пригодные для инъекции, можно получать с помощью включения соединения по настоящему изобретению в требуемом количестве в подходящий растворитель с одним ингредиентом или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии получают с помощью включения активного средства или соединения в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов, пригодных для инъекции, способы получения представляют собой вакуумное высушивание и сублимационное высушивание, посредством которых получают порошок активного ингредиента с любым дополнительным необходимым ингредиентом из их раствора, предварительно стерилизованного фильтрацией.

[260] Композиции для перорального применения обычно включают инертный разбавитель или пригодный для приема в пищу фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. С целью перорального терапевтического введения соединение по настоящему изобретению можно объединять со вспомогательными веществами и применять в форме таблеток, пастилок или капсул. Композиции для перорального применения можно также получать с применением

жидкого носителя для применения в качестве ополаскивателя для полости рта, где средство или соединение в жидком носителе применяют перорально, и полощут ротовую полость, и выплевывают или проглатывают. Фармацевтически совместимые связывающие средства и/или вспомогательные материалы можно включать как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединения подобного происхождения: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Primagel или кукурузный крахмал; смазывающее средство, такое как стеарат магния; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизирующее вещество, такое как мята перечная, метилсалицилат или ароматизатор с запахом апельсина.

[261] Для введения с помощью ингаляции средства или соединения доставляются в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или дозирующего устройства, которое содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или из небулайзера.

[262] Системное введение также можно осуществлять через слизистую оболочку или трансдермально. Для введения через слизистую оболочку или путем трансдермального введения в составе применяют вещества, обеспечивающие проникновение, подходящие для барьера, через который они будут проникать. Такие вещества, обеспечивающие проникновение, как правило, известны из уровня техники и включают, например, для введения через слизистую оболочку, детергенты, соли желчной кислоты и производные фузидовой кислоты. Введение через слизистую оболочку можно осуществлять посредством применения назальных спреев или суппозитория. Активные средства или соединения для трансдермального введения составляют в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как обычно известно из уровня техники.

[263] В одном аспекте соединение по настоящему изобретению получают с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать средство или соединение от быстрого выведения из организма, такими как состав с контролируемым высвобождением, в том числе имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники. Материалы можно также приобрести в Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (включающие липосомы, целенаправленно воздействующие на инфицированные клетки с моноклональными антителами к вирусным антигенам) можно также применять в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно получать в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4 522 811.

[264] Особенное преимущество имеет составление композиций для перорального или парентерального применения в виде стандартной лекарственной формы для легкого введения и равномерного дозирования. Стандартная лекарственная форма, как применяется в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных дозировок для субъекта, подлежащего лечению, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного средства или соединения, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в совокупности с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация для стандартных лекарственных форм по настоящей заявке продиктована и непосредственно зависит от уникальных характеристик соединения по настоящему изобретению и конкретного терапевтического эффекта, которого необходимо достигнуть.

[265] Фармацевтические композиции можно включать в контейнер, упаковку или дозирующее устройство вместе с инструкциями по введению.

[266] Иллюстративные способы введения для соединения по настоящему изобретению включают системное или местное введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, интравагинальный, трансбуккальный, ректальный или местный способ введения. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению вводят перорально. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в виде таблетки, капсулы, капсуловидной таблетки, раствора, суспензии, сиропа, гранулы, микросферы, порошка или пеллеты.

[267] Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соль соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, виды рыбьего жира, такие как EPA или DHA, или их сложные эфиры, или триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее средство, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также в случае таблеток; с) связующее вещество, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, карбонат магния, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакантовая камедь или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при необходимости; d) разрыхлитель, например, виды крахмала, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль или шипучие смеси; e) абсорбирующее средство,

краситель, ароматизатор и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, Caproyl 909, Labrafac, Labrafil, Peseol, Transcutol, Capmul MCM, Capmul PG-12, Captex 355, Gelucire, TGPS витамина Е или другие приемлемые эмульгаторы, и/или g) средство, которое усиливает абсорбцию соли, такое как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400 и/или PEG200.

[268] Для получения фармацевтических композиций из соединения по настоящему изобретению или его соли или гидрата инертные фармацевтически приемлемые носители могут являться либо твердыми, либо жидкими. Твердые формы препаратов включают порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. Порошки и таблетки могут состоять из от приблизительно 5 до приблизительно 95 процентов активного ингредиента. Подходящие твердые носители известны из уровня техники, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар или лактоза. Таблетки, порошки, облатки и капсулы можно применять в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способы изготовления разнообразных композиций можно найти в A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

[269] Жидкие формы препаратов включают растворы, суспензии и эмульсии. Например, водные или водно-пропиленгликолевые растворы для парентеральной инъекции или добавление подсластителей и замутняющих средств для растворов, суспензий и эмульсий для перорального применения. Жидкие формы препаратов могут также включать растворы для интраназального введения.

[270] Жидкие, в частности пригодные для инъекции, композиции можно, например, получать с помощью растворения, диспергирования и т. д. Например, раскрытую соль растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п., с образованием тем самым изотонического раствора или суспензии, пригодных для инъекции. Белки, такие как альбумин, хиломикронные частицы или белки сыворотки крови, можно применять для солюбилизации раскрытых соединений.

[271] Парентеральное введение посредством инъекции обычно применяют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Средства, пригодные для инъекции, можно получать в виде традиционных форм, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в виде твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

[272] Аэрозольные препараты, подходящие для ингаляции, могут включать растворы и твердые вещества в форме порошка, которые могут находиться в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как сжатый инертный газ, например, азот.

[273] Также включены твердые формы препаратов, которые предназначены для превращения, непосредственно перед применением, в жидкие формы препаратов для либо перорального, либо парентерального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

[274] В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, средства, пригодные для инъекции, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с модифицированным высвобождением, настойки, настои, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии и т. п., иногда в виде стандартных лекарственных форм, и в соответствии с традиционной фармацевтической практикой. Подобным образом, их также можно вводить в виде формы для внутривенного (как болюсная инъекция, так и инфузия), внутривентриального, интратекального, подкожного или внутримышечного введения и всех применяемых форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

[275] Фармацевтические композиции можно получать в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или покрытия соответственно, и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 1% до приблизительно 20% раскрытых свободного основания или соли по весу или объему.

[276] Фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, могут дополнительно содержать один или более дополнительных противораковых средств, в том числе любое из раскрытых в данном документе.

[277] Все количества любого компонента лекарственной формы для перорального применения, описанной в данном документе, например, таблетки, которые указаны исходя из % вес/вес, относятся к общему весу лекарственной формы для перорального применения, если не указано иное.

### **Примеры**

[278] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров, которые не должны толковаться как ограничивающие настоящее изобретение в отношении объема или сущности конкретными процедурами, описанными в данном документе. Следует понимать, что примеры предусмотрены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что тем самым не предполагается ограничение объема настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно обращаться к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистам в данной области техники без отступления от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

[279] Сокращения

ACN: ацетонитрил

ADDP: 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин

BAST: трифторид *N, N*-бис(2-метоксиэтил)аминосеры

Binar: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

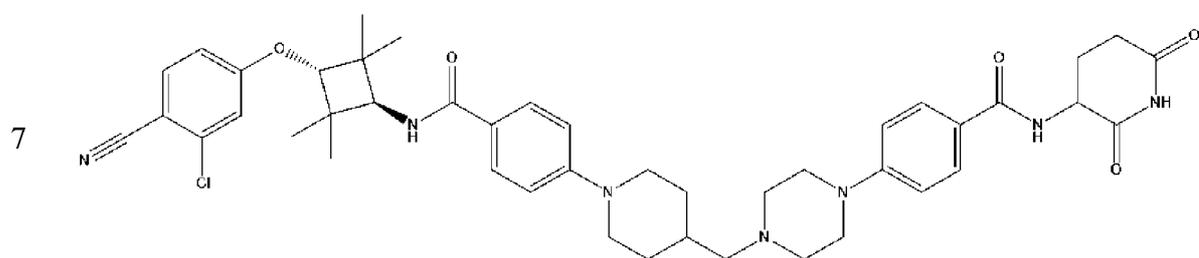
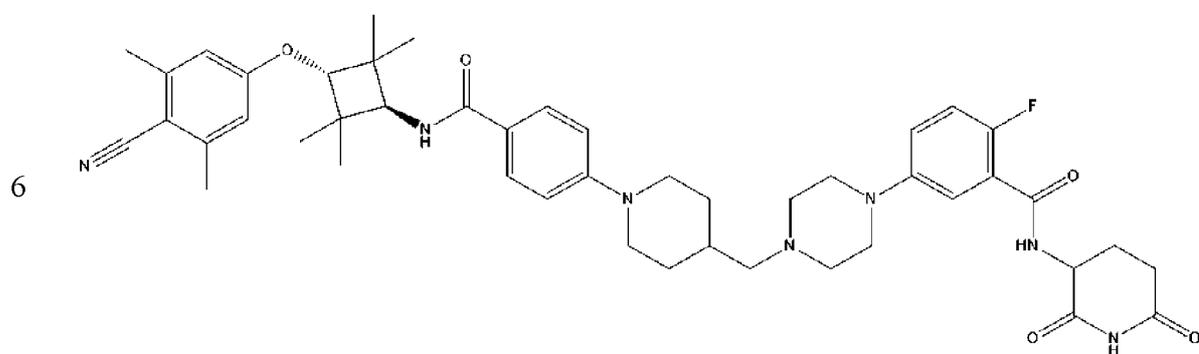
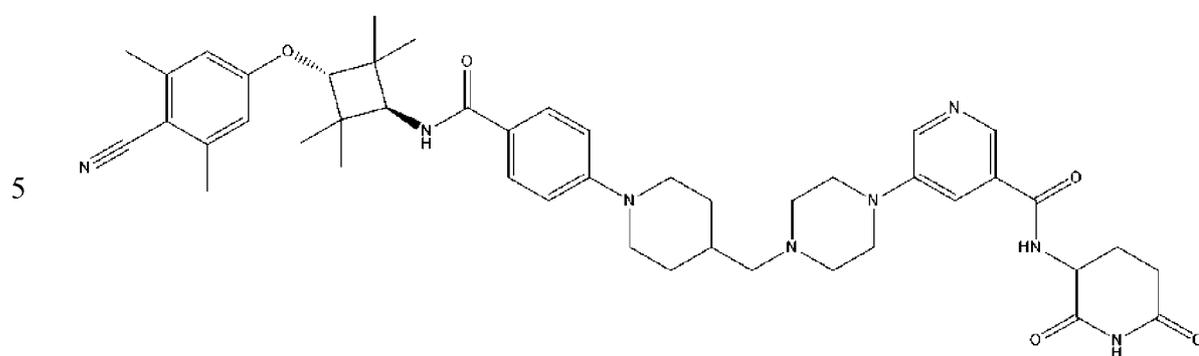
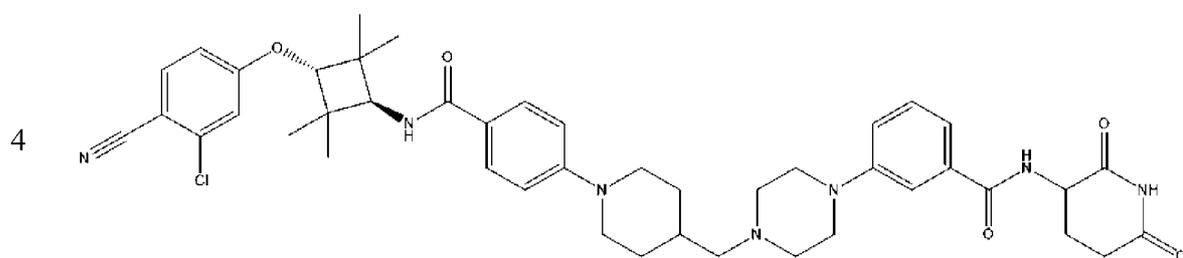
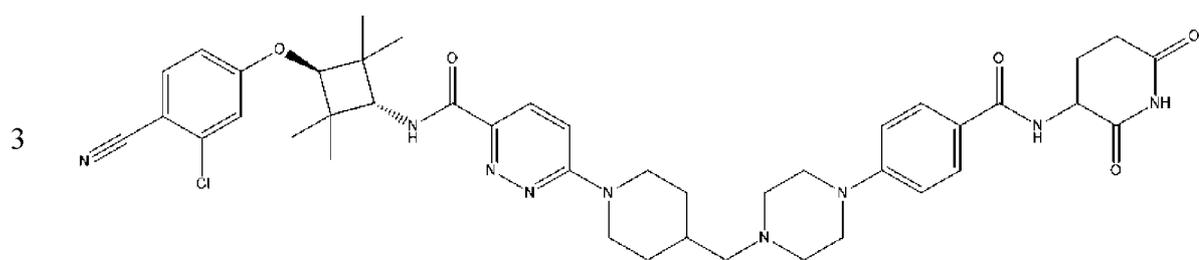
Вос: *трет*-бутоксикарбонил

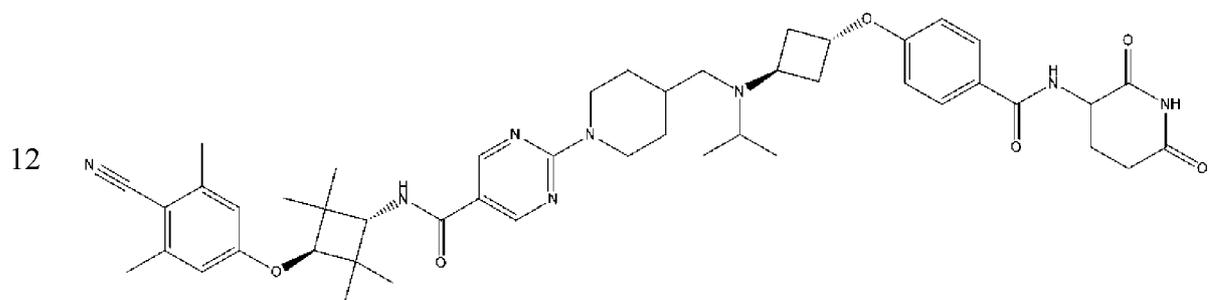
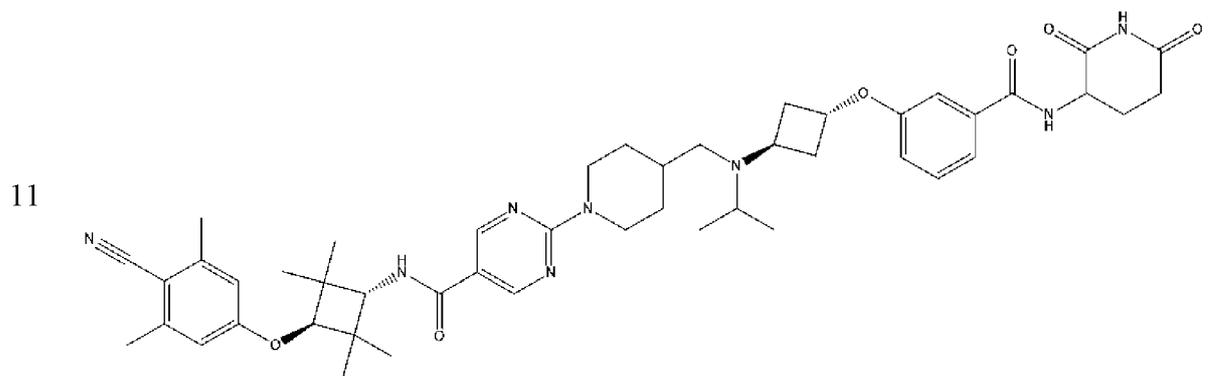
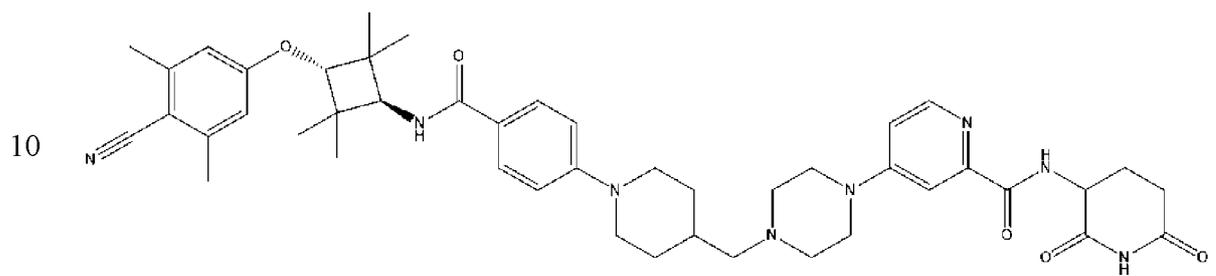
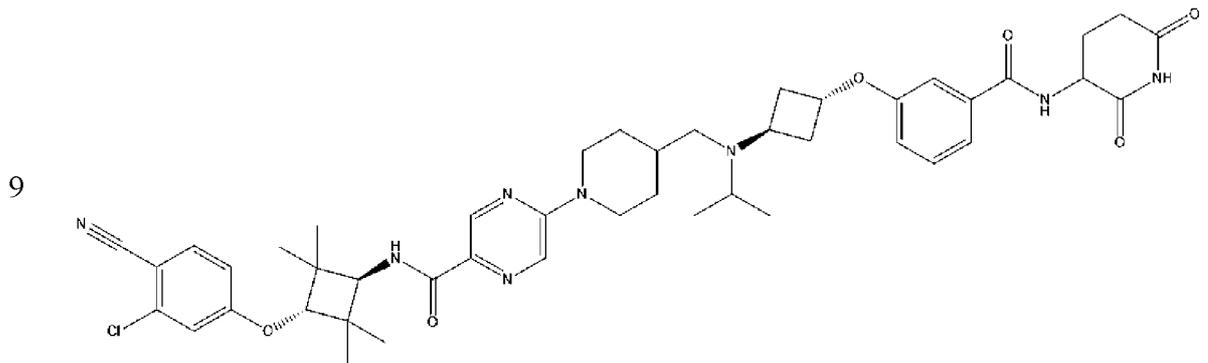
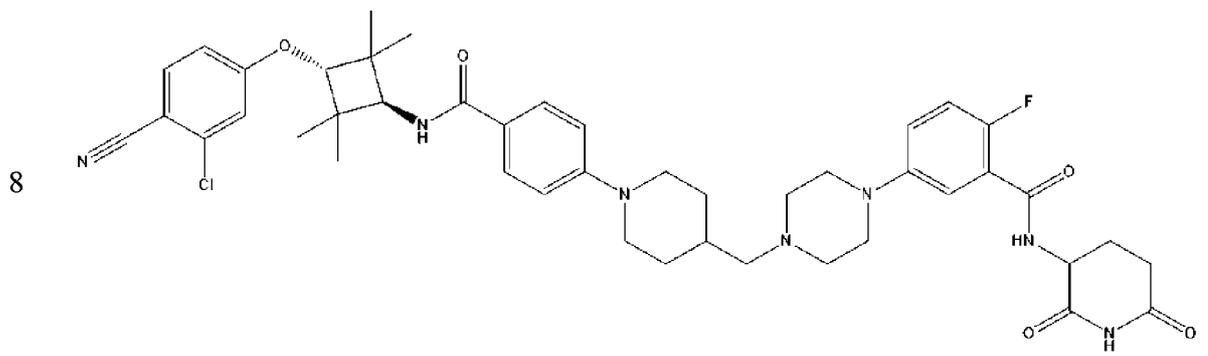
ВРО: бензоилпероксид

Cbz: карбонилбензилокси

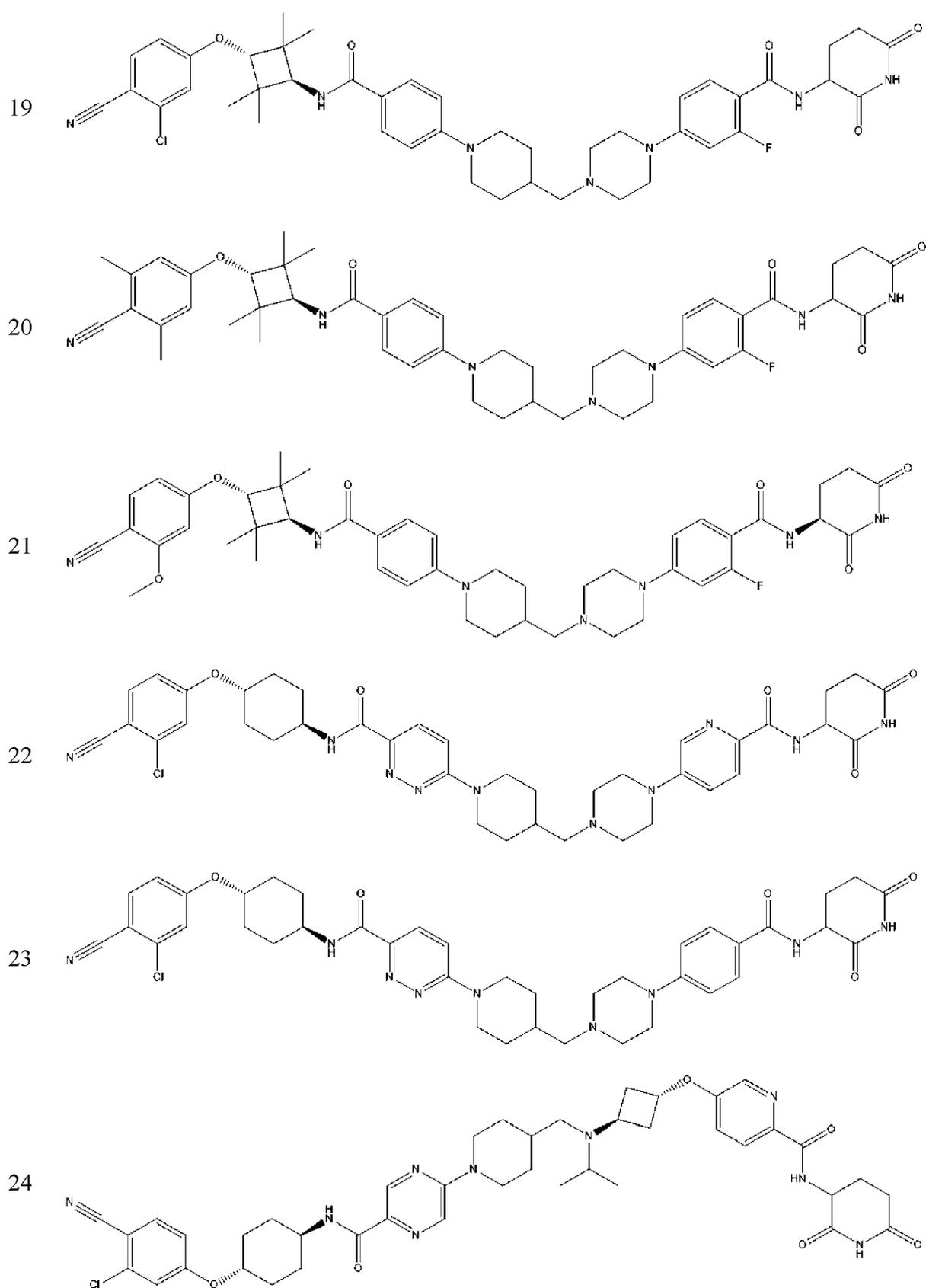
- DAST: трифторид диэтиламиносеры
- DBE: 1,2-дибромэтан
- DCE: 1,2-дихлорэтан
- DCM: дихлорметан
- DEAD: диэтилазодикарбоксилат
- DIAD: диизопропилазодикарбоксилат
- DIBAL: гидрид диизобутилалюминия
- DIEA или DIPEA: диизопропилэтиламин
- DMA: *N, N*-диметилацетамид
- DMF: *N, N*-диметилформаид
- DMP: периодинан Десса-Мартина
- DMSO: диметилсульфоксид
- EA: этилацетат
- EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
- HATU: 1-[бис(диметиламино)метилеи]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
- HBTU: *N, N, N'**N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат
- HMDS: бис(триметилсилил)амин
- HOBT: гидроксидбензотриазол
- HPLC: высокоэффективная жидкостная хроматография
- HMPA: гексаметилфосфорамид
- LDA: диизопропиламид лития
- LCMS: жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
- MCPBA: мета-хлорпероксибензойная кислота
- MsCl: метансульфонилхлорид
- M.W: обработка с помощью микроволнового излучения
- NBS: *N*-бромсукцинимид
- NMM: *N*-метилморфолин
- NMP: *N*-метилпирролидон
- PCC: хлорхромат пиридиния
- Pd-118 или Pd(dtpf)Cl<sub>2</sub>: 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцендихлорпалладий
- Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий
- Pd(dba)<sub>2</sub>: бис(добензилиденацетон)палладий
- Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: трис(добензилиденацетон)дипалладий
- PPTS: пара-толуолсульфонат пиридиния
- PTSA: пара-толуолсульфовая кислота
- RuPhos-Pd-G3: XPhos-Pd-G3: [(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат
- RuPhos-Pd-G2: хлор[(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)**

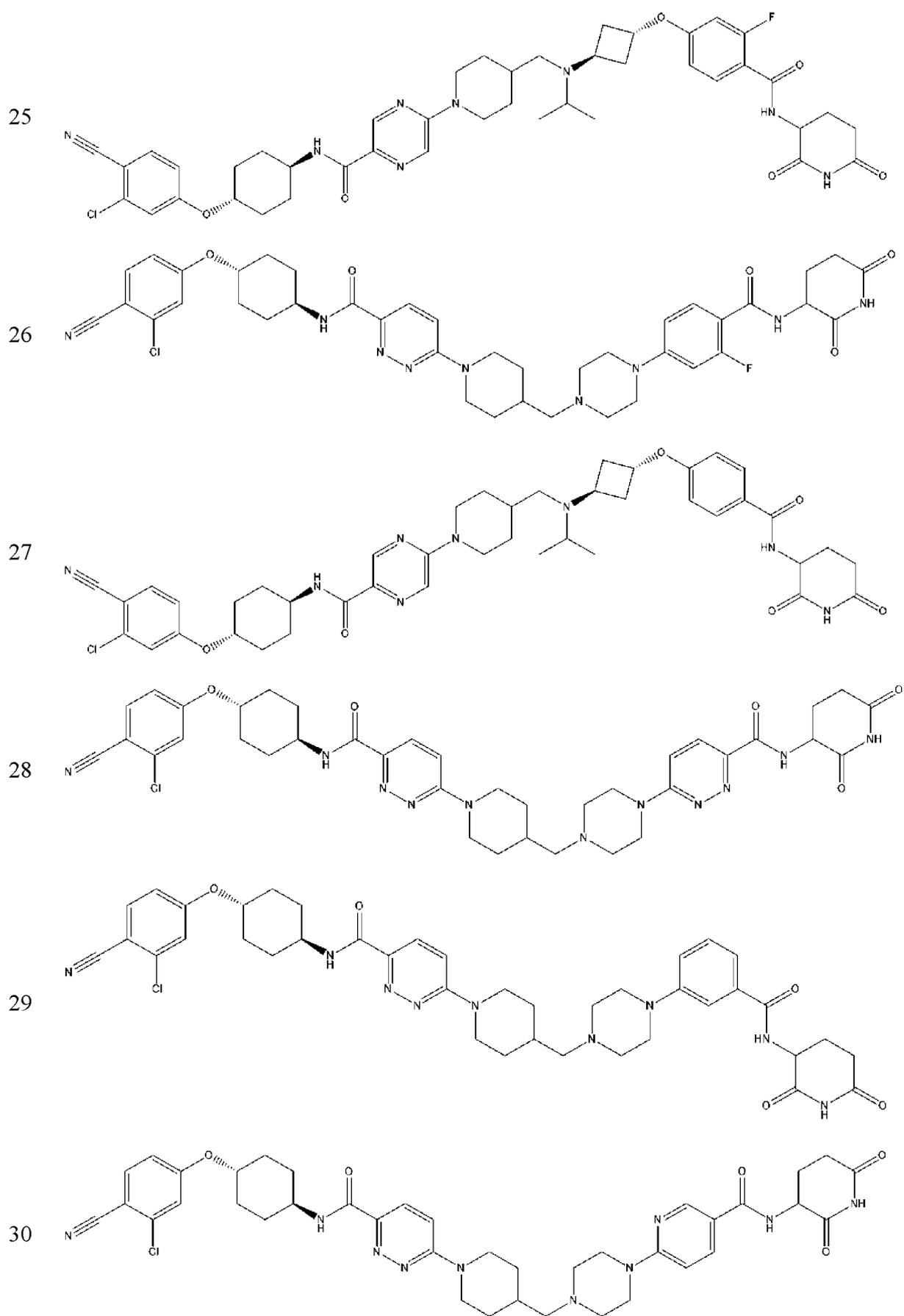


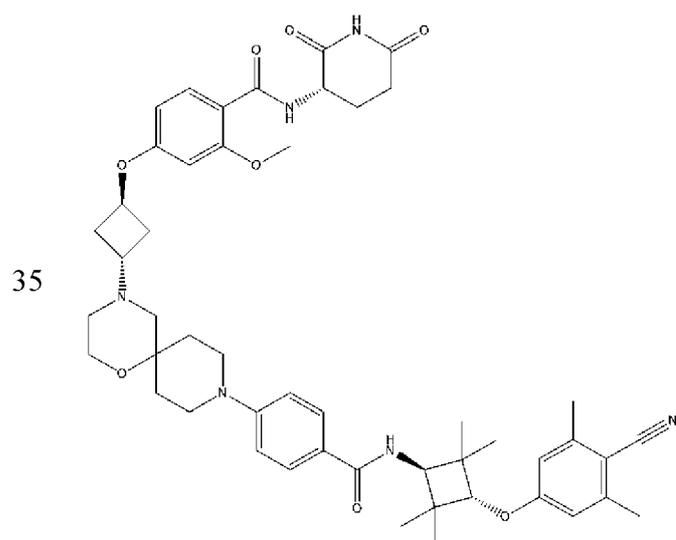
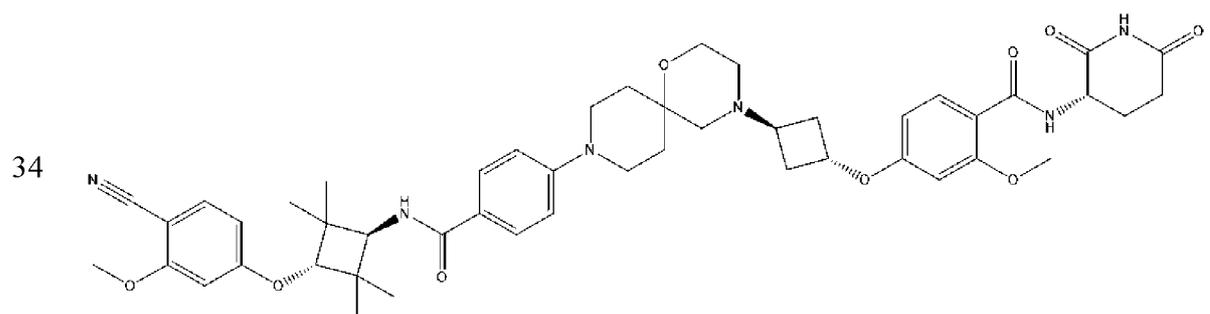
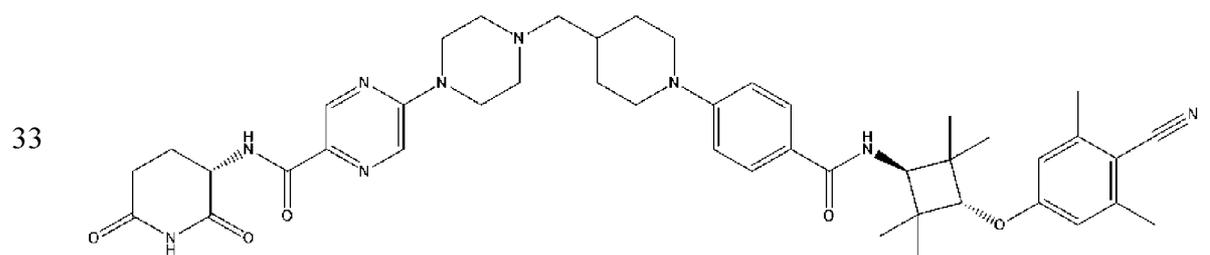
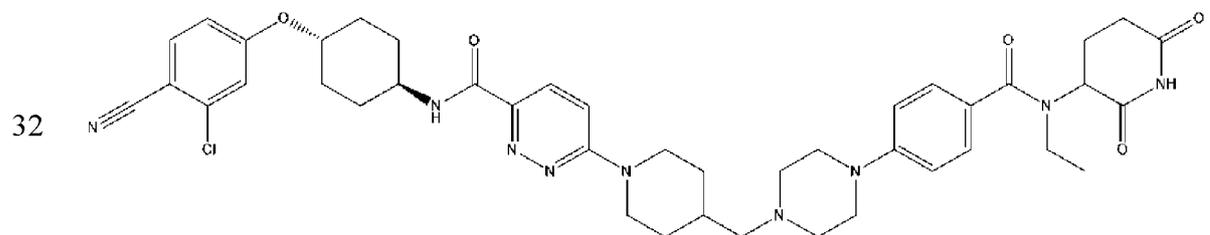
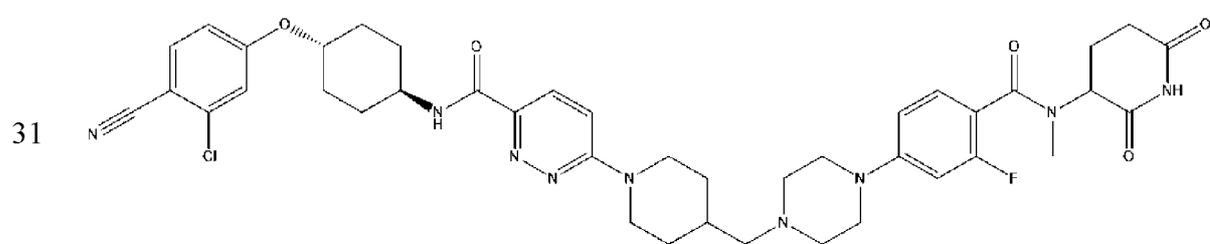




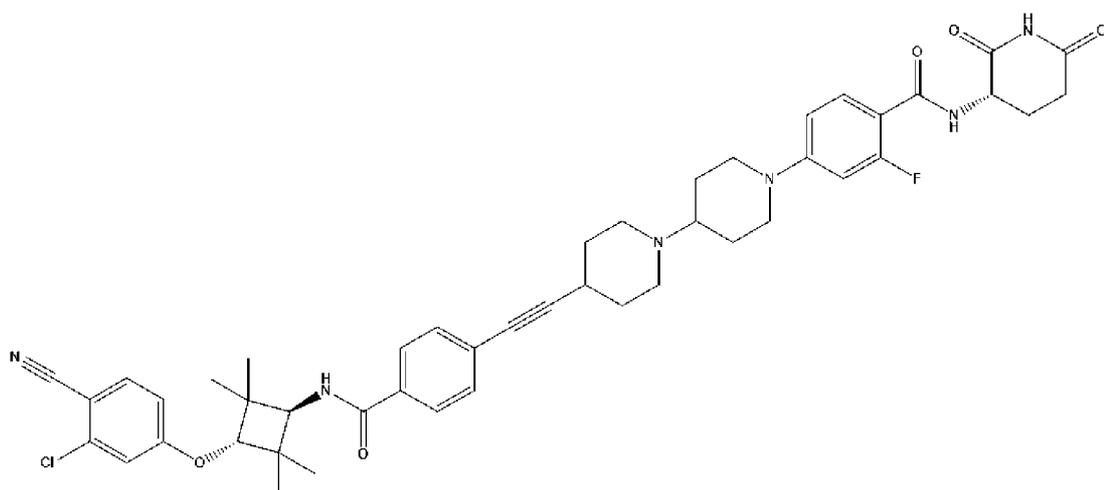




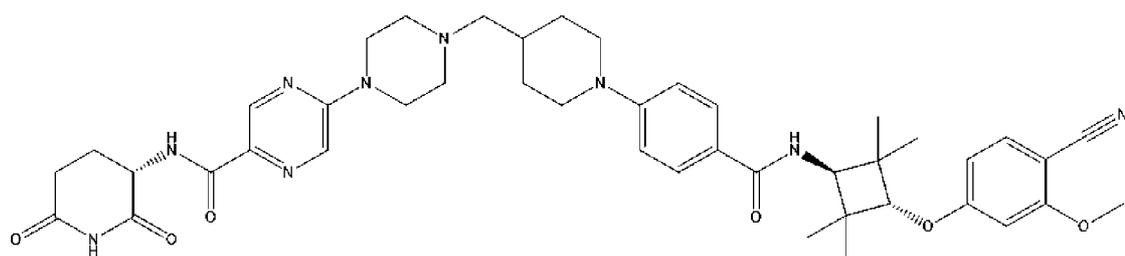




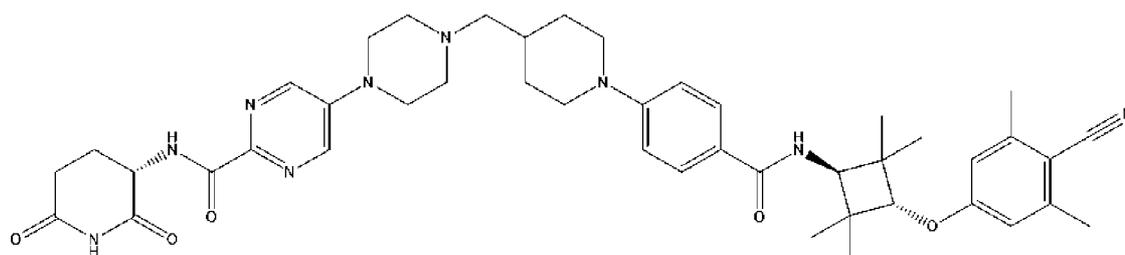
36



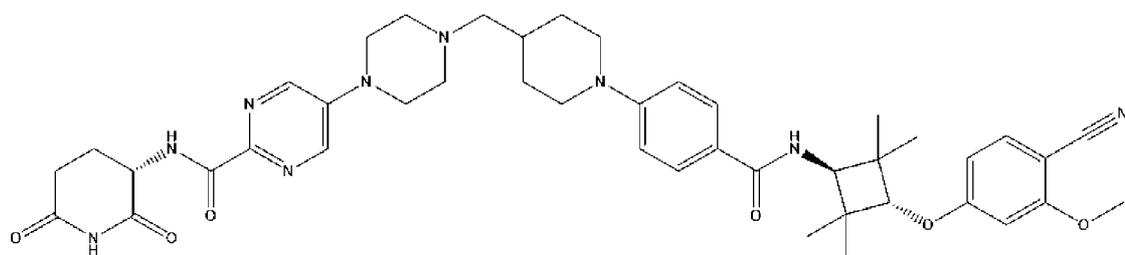
37



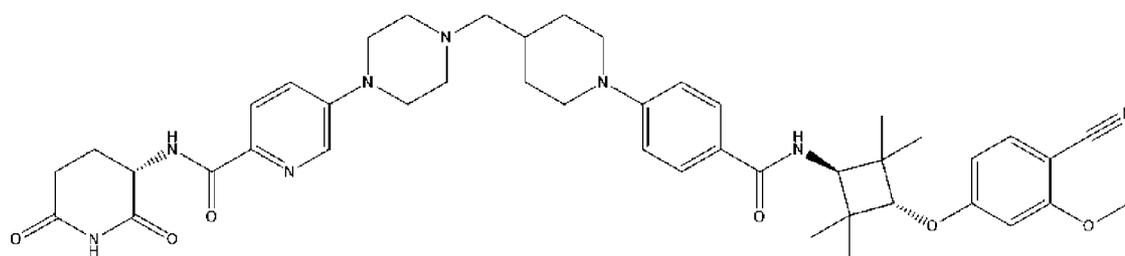
38



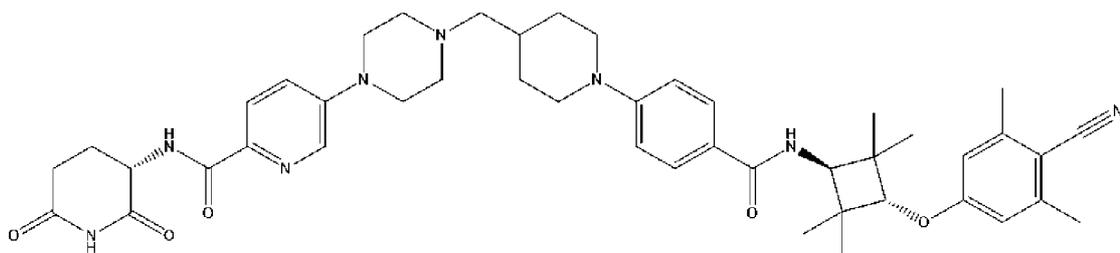
39



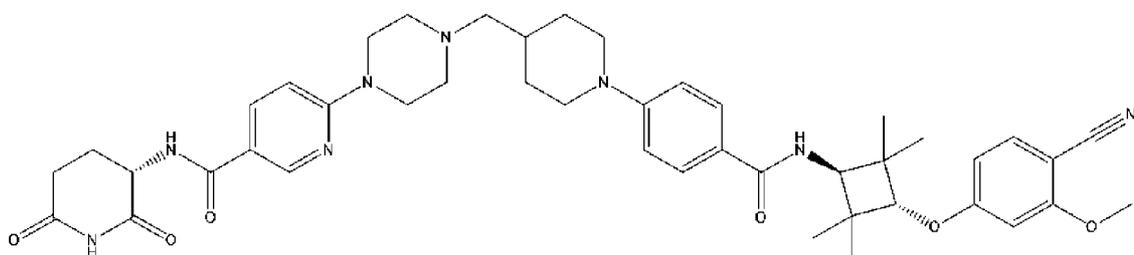
40



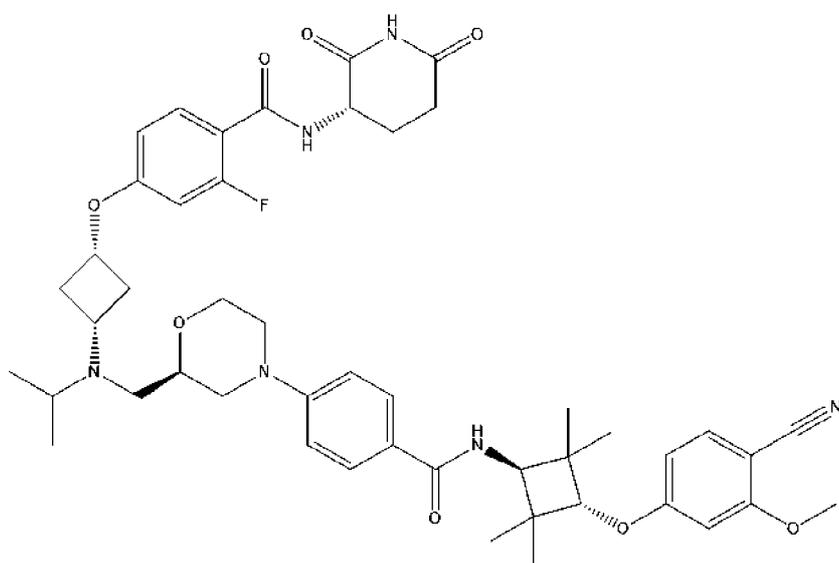
41



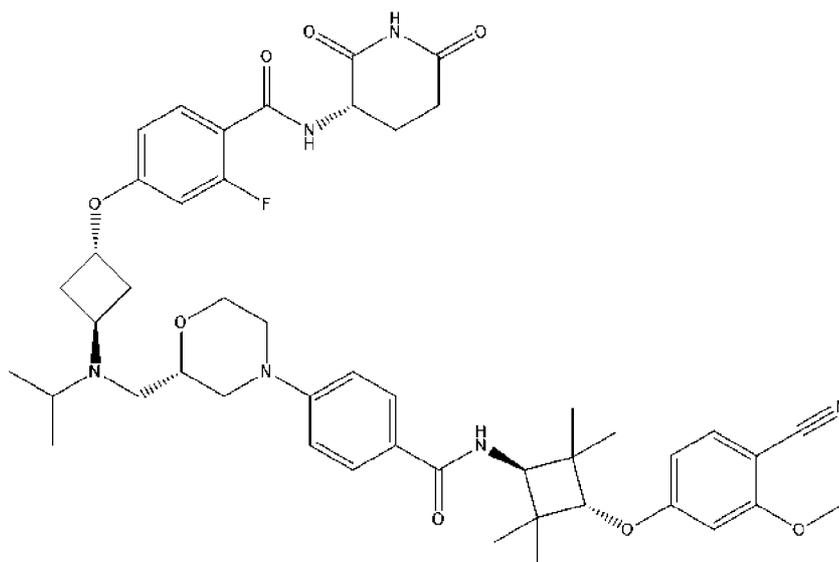
42

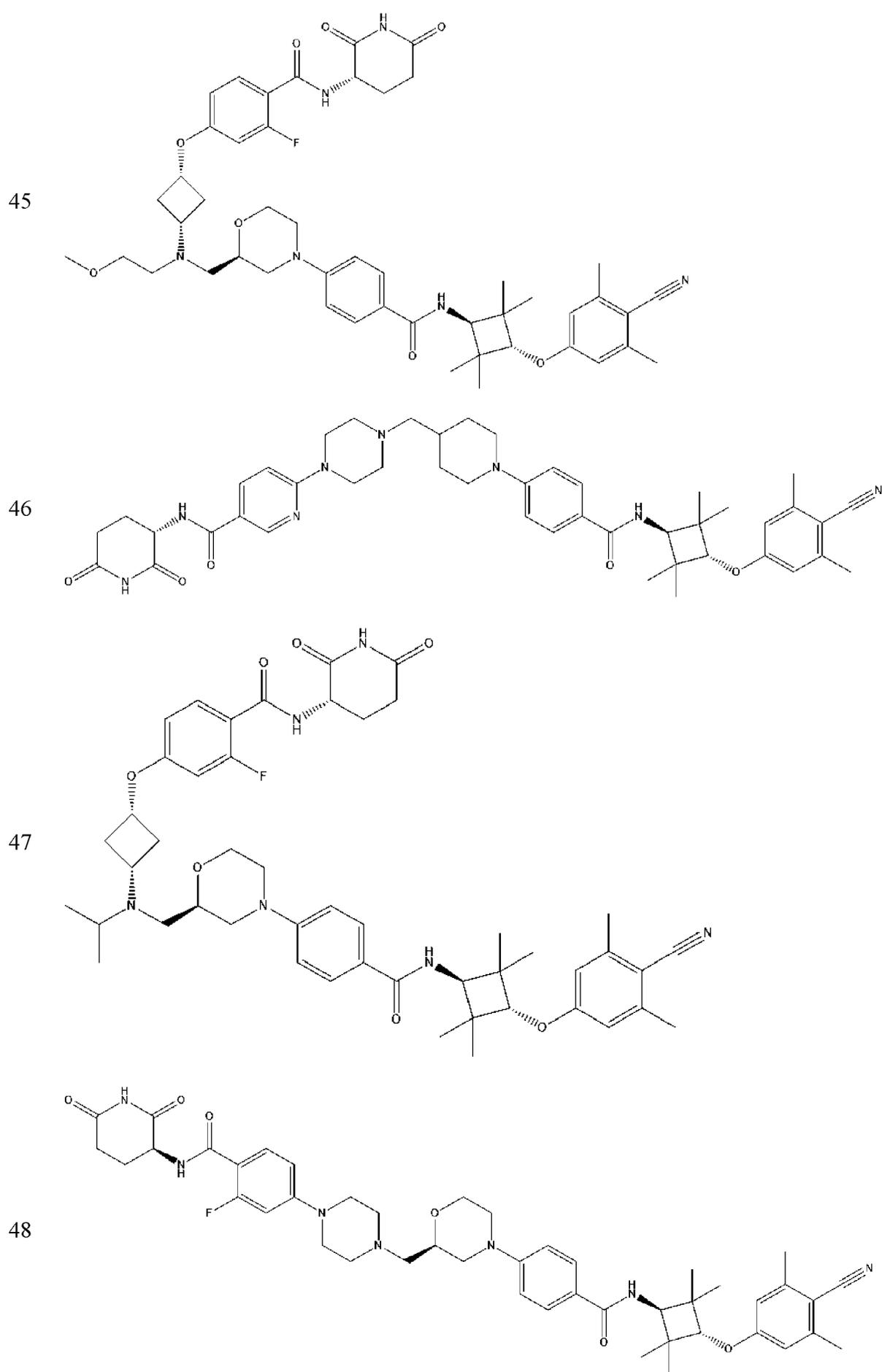


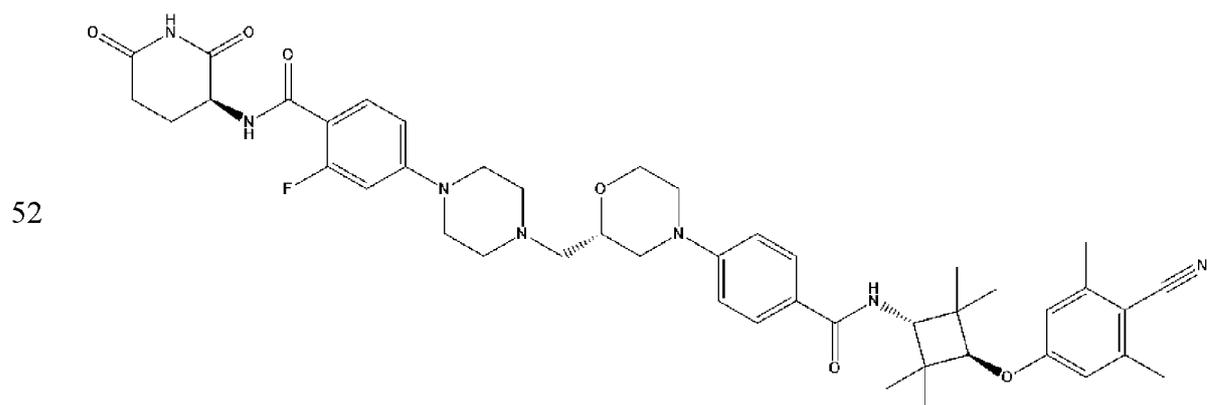
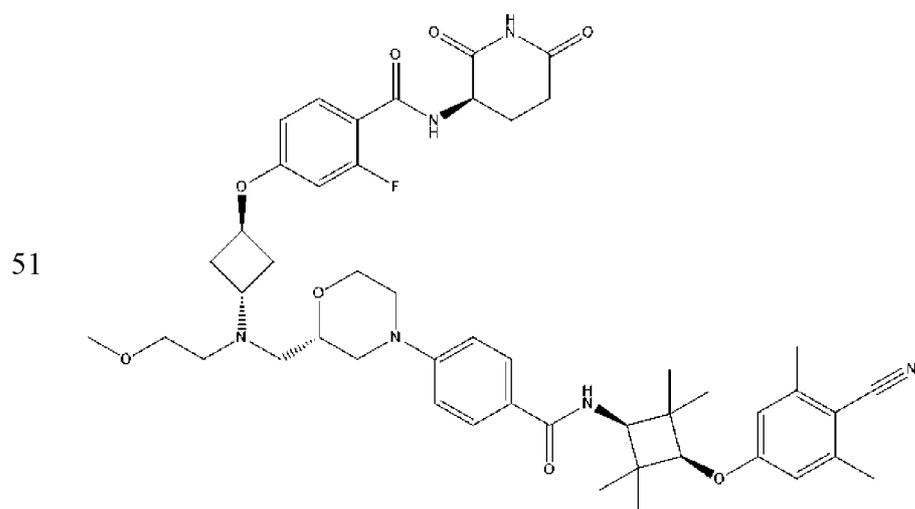
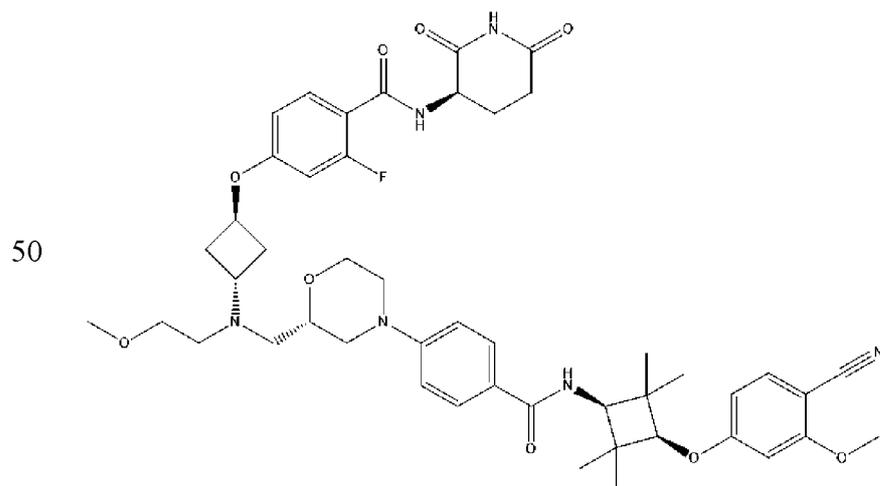
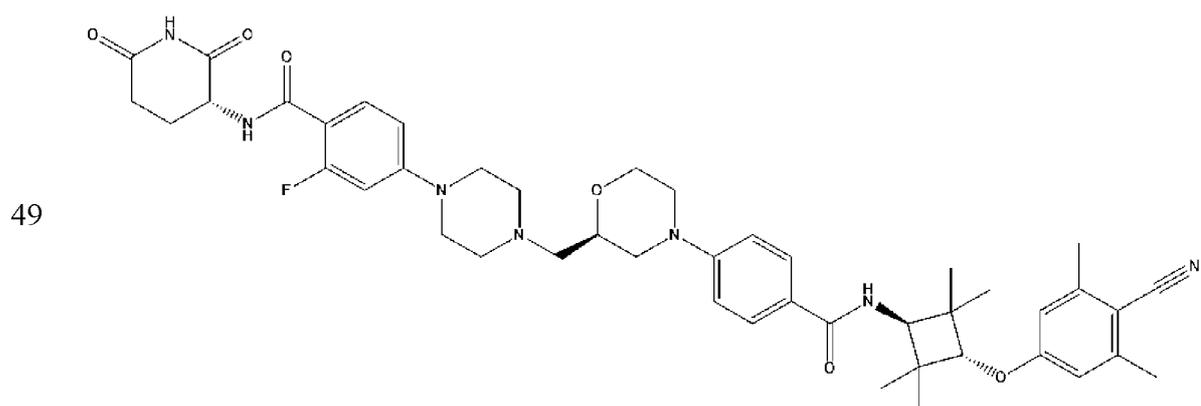
43

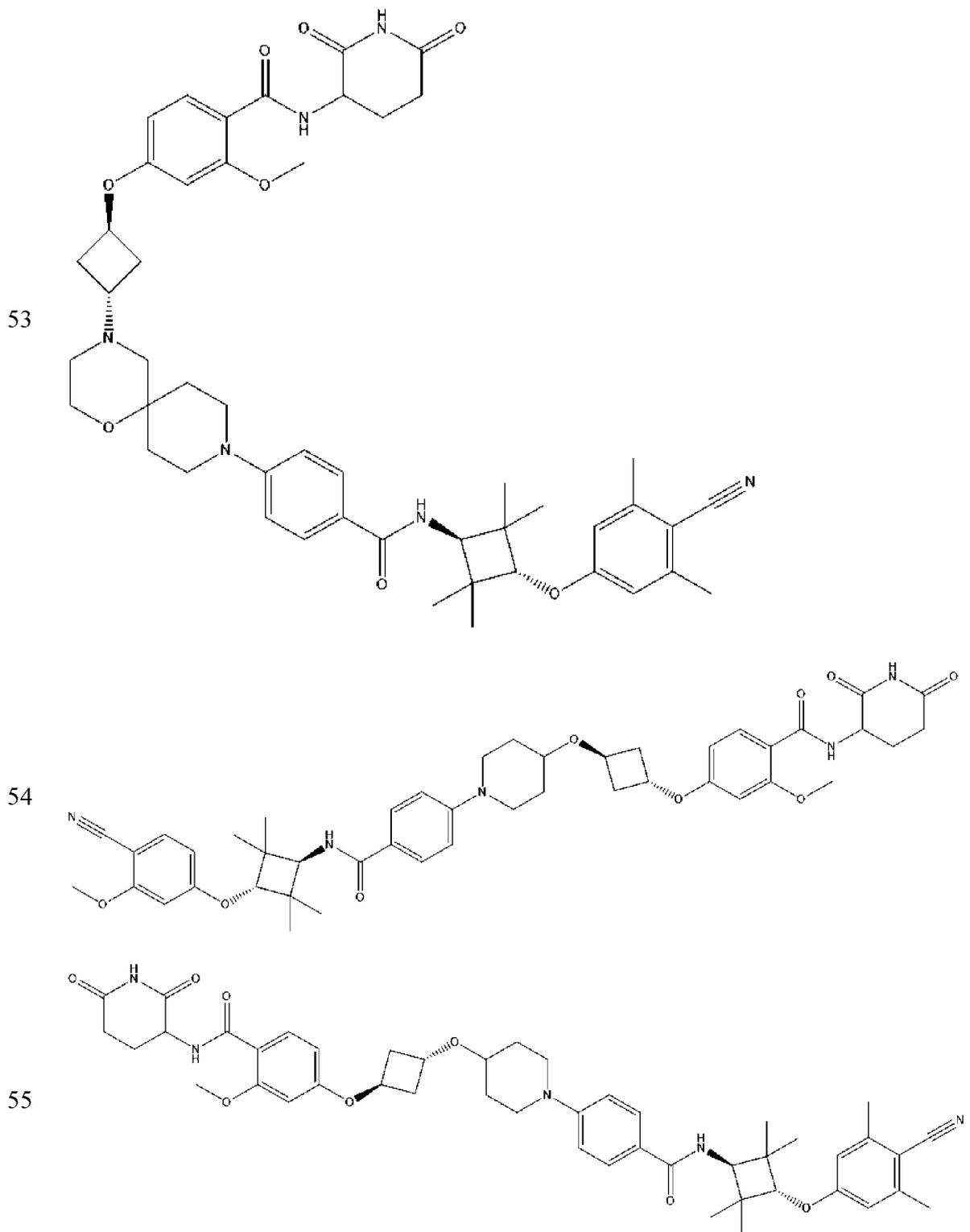


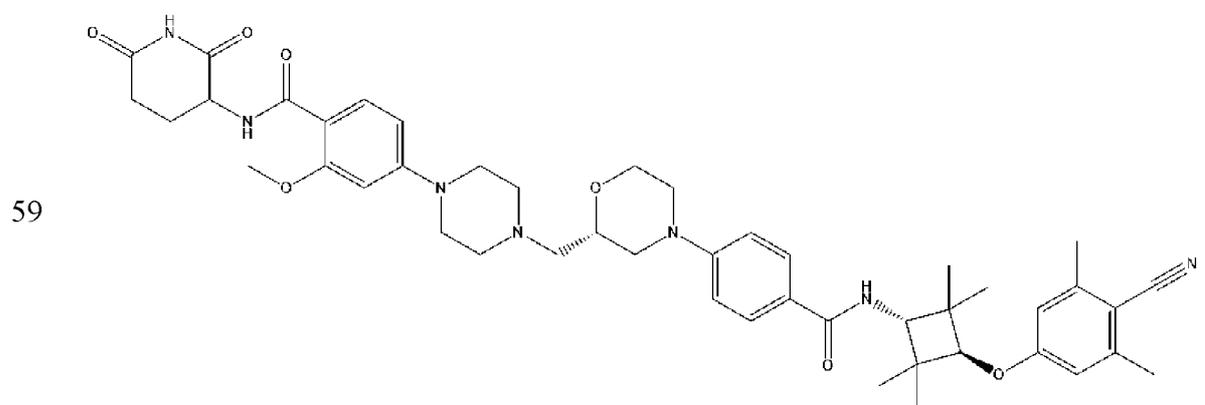
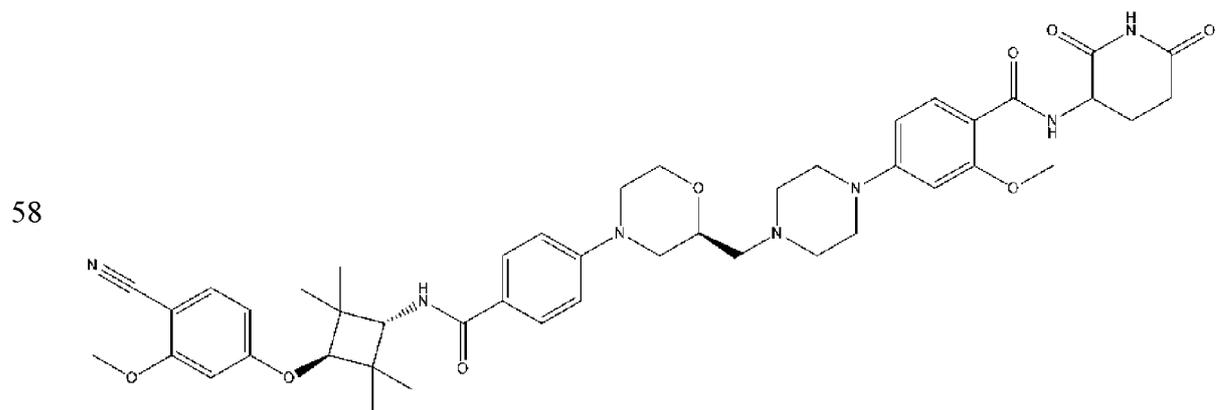
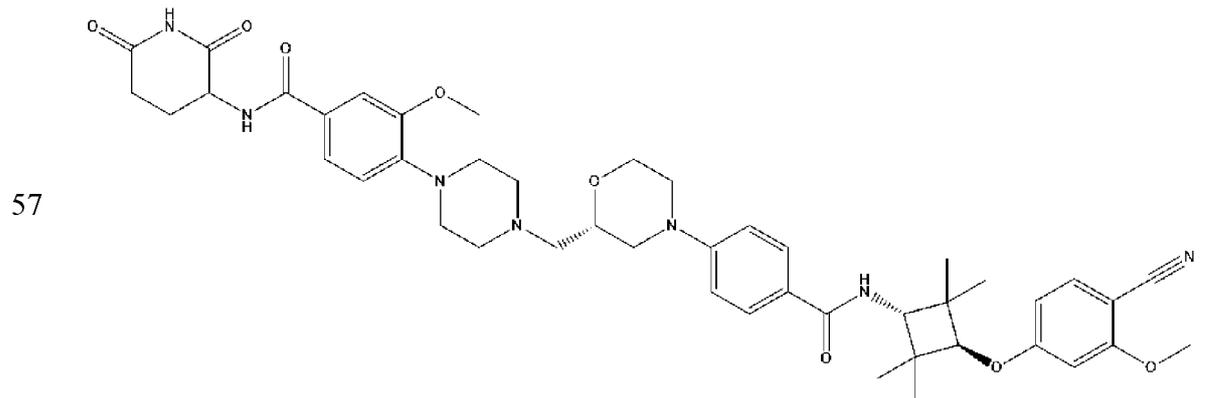
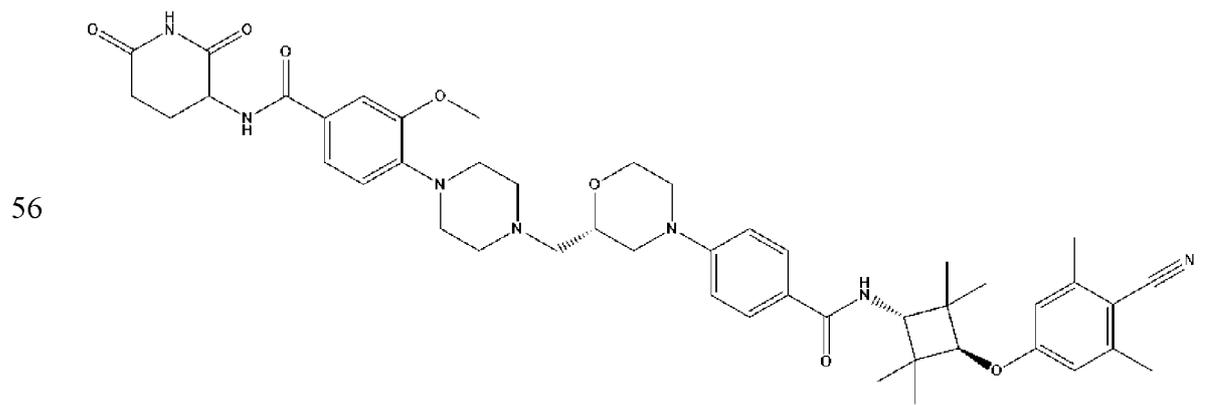
44

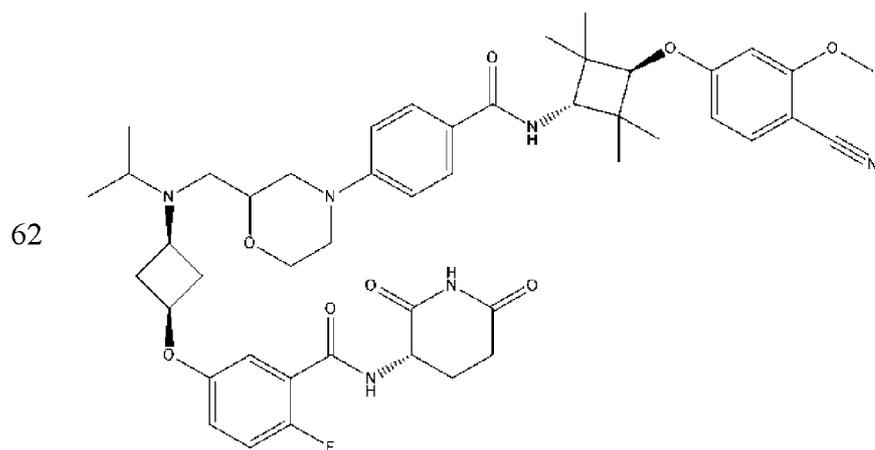
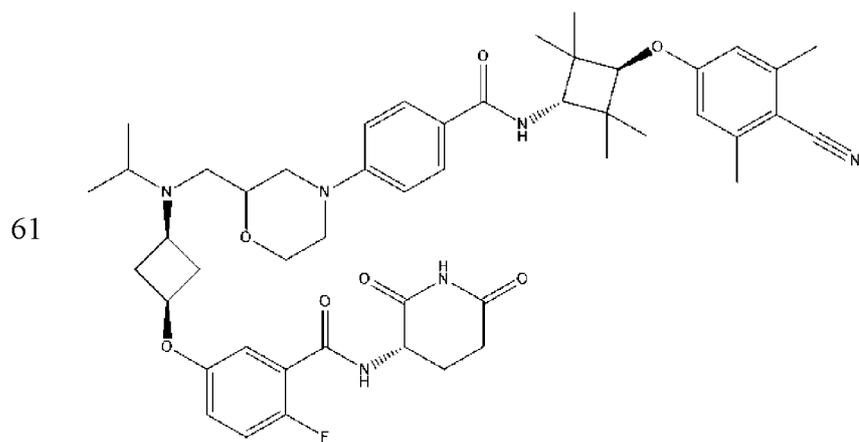
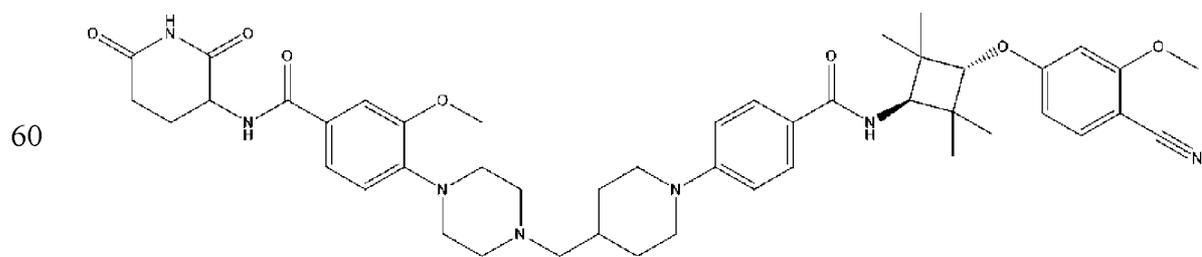


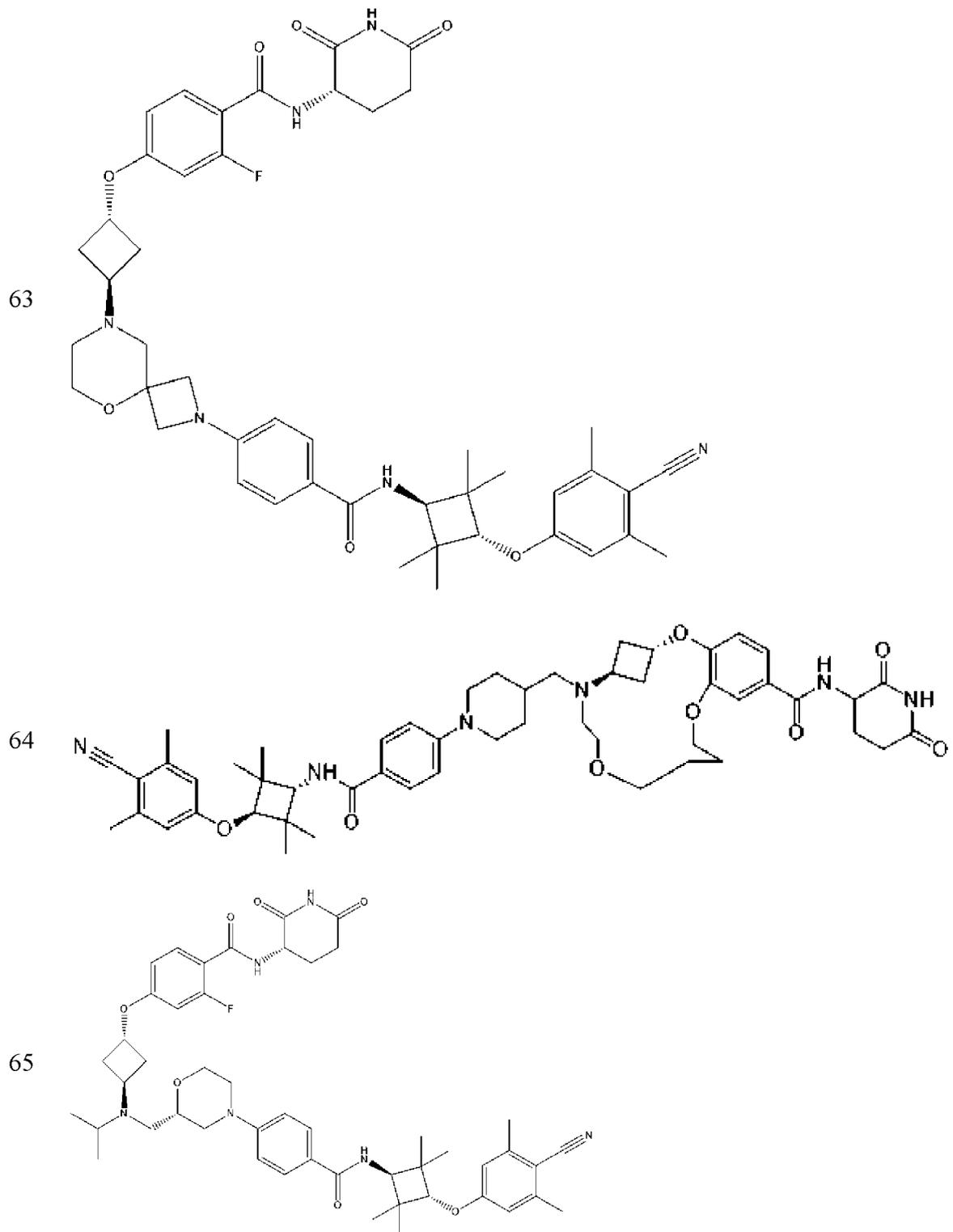




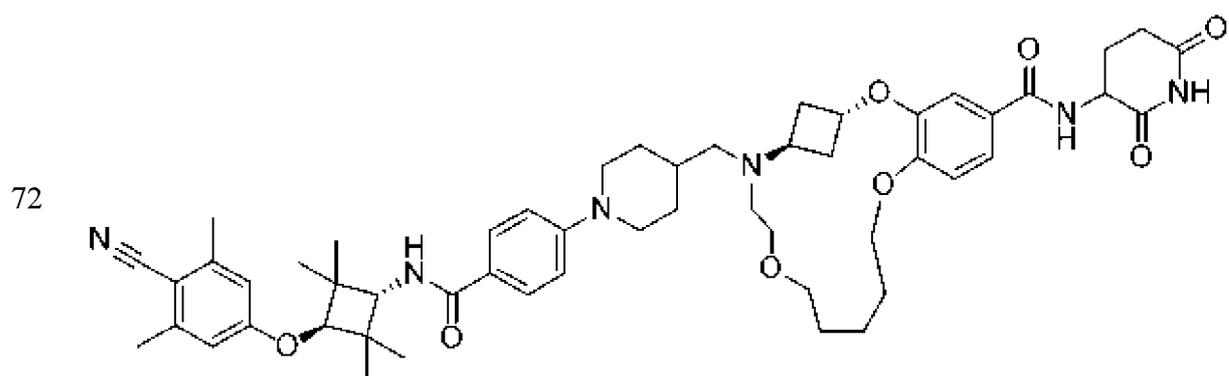
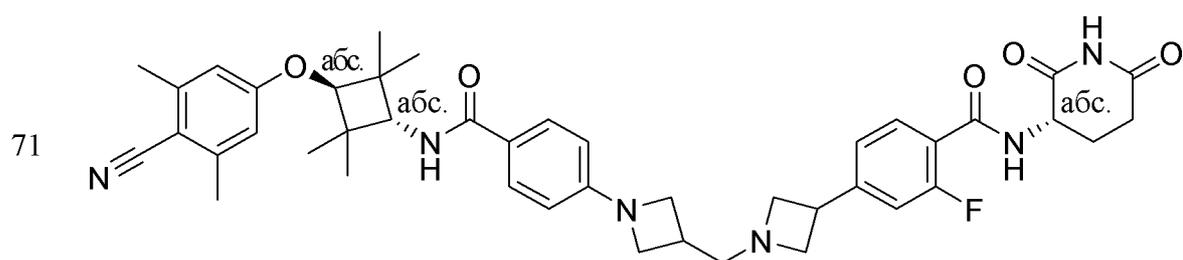
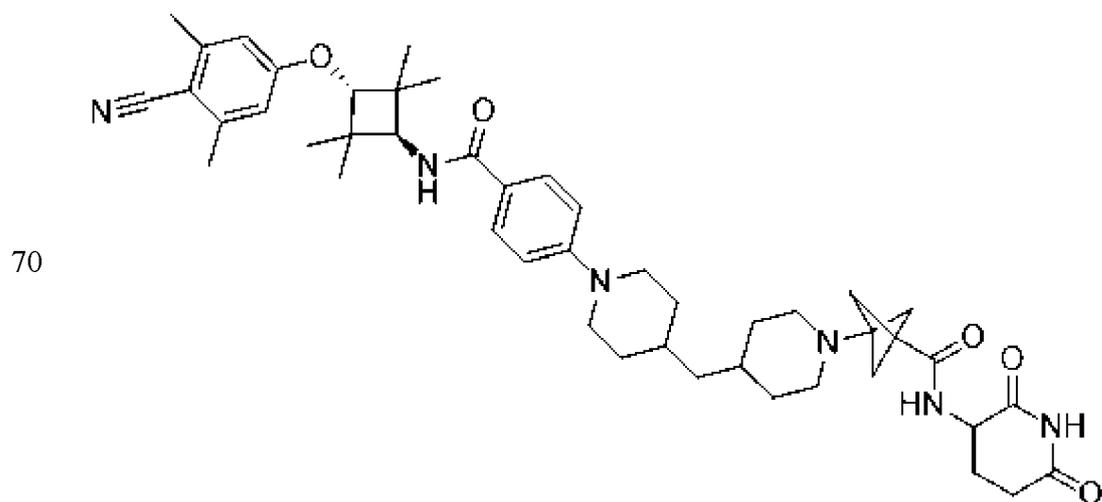
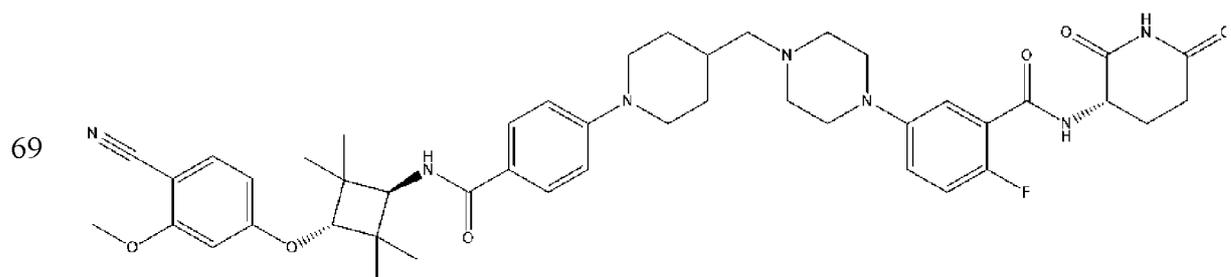


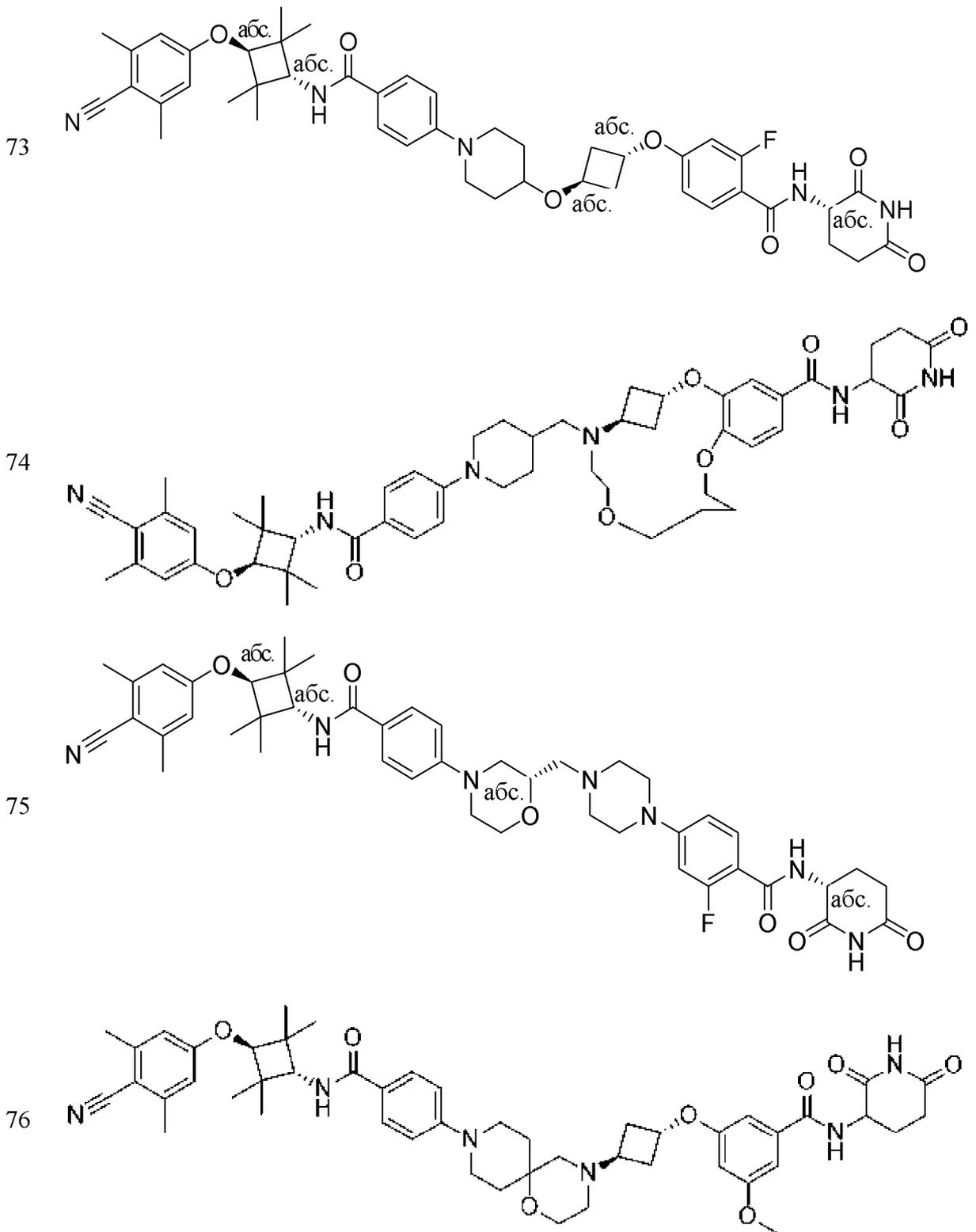






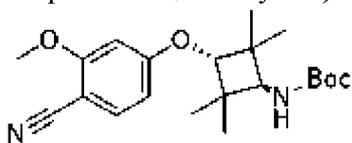






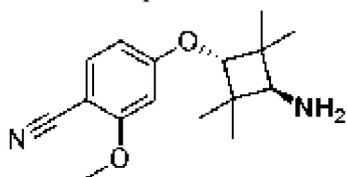
[281] Пример 2. Синтез промежуточного соединения, представляющего собой 4-((1R,3R)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)-2-метоксифенозонитрил

[282] Стадия 1. Получение трет-бутил-((1R,3R)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамата



[283] К раствору трет-бутил-N-(3-гидрокси-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамата (10,00 г, 41,09 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (100 мл) добавляли гидрид натрия (3,29 г, 82,19 ммоль, чистота 60%, 2,00 экв.) при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли по каплям раствор 4-фтор-2-метоксибензонитрила (6,83 г, 45,20 ммоль, 1,10 экв.) в диметилформамиде (10 мл) при 0°C. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали при 20°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (600 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органические слои промывали солевым раствором (300 мл x 2), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=от 20:1 до 8:1) с получением трет-бутил-N-[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамата (10,00 г, 26,70 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,62 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,76-6,59 (m, 2H), 6,50 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,64-3,44 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,13 (s, 6H), 1,06 (s, 6H).

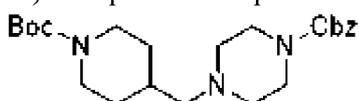
[284] Стадия 2. Получение 4-((1R,3R)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)-2-метоксибензонитрила



[285] К раствору трет-бутил-N-[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамата (10,00 г, 26,70 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл) добавляли смесь хлористоводородная кислота/диоксан (4 М, 48,00 мл, 7,19 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)-2-метоксибензонитрила (8,20 г, 26,38 ммоль, выход 98%, гидрохлоридная соль) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,49 (s, 3H), 7,64 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,53 (d, *J*=8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,06 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 1,33 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).

[286] Пример 3. Синтез 4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамида (соединения 1)

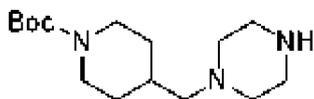
[287] Стадия 1. Получение бензил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата



[288] К раствору трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (10,00 г, 46,89 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (20 мл) добавляли бензилпиперазин-1-карбоксилат (10,33 г,

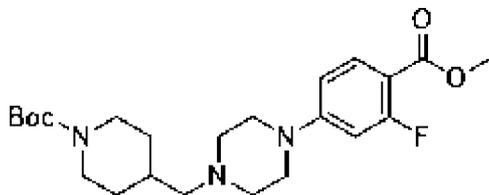
46,89 ммоль, 9,06 мл, 1,00 экв.) при 25°C и перемешивали в течение 10 ч. Затем к смеси добавляли цианоборгидрид натрия (4,42 г, 70,33 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением бензил-4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пиперазин-1-карбоксилата (15,00 г, 35,92 ммоль, выход 76%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,22-7,43 (m, 5H), 5,09-5,14 (m, 2H), 4,03-4,13 (m, 2H), 3,49 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,39 (s, 4H), 2,20 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,63-1,82 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,97-1,13 (m, 2H).

[289] Стадия 2. Получение трет-бутил-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилата



[290] К смеси бензил-4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пиперазин-1-карбоксилата (8,00 г, 19,16 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (50 мл) добавляли катализатор на основе гидроксида палладия на активированном угле (2,69 г, чистота 10%). Смесь дегазировали и продували водородом 3 раза. Затем смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилата (4,50 г, 15,88 ммоль, выход 82%) в виде черного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,00-4,10 (m, 1H), 3,96-4,12 (m, 1H), 3,29-3,43 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,42 (d, J=2,8 Гц, 3H), 2,19 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,71-1,80 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,01-1,12 (m, 2H).

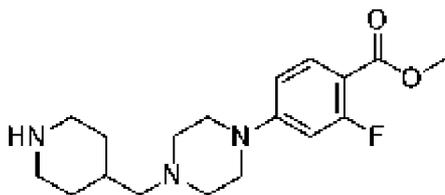
[291] Стадия 3. Получение трет-бутил-4-[[4-(3-фтор-4-метоксикарбонил-фенил)пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата



[292] К раствору метил-4-бром-2-фторбензоата (500,00 мг, 2,15 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли ацетат палладия(II) (24,09 мг, 107,28 мкмоль, 0,05 экв.), бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (133,60 мг, 214,56 мкмоль, 0,10 экв.), карбонат цезия (1,54 г, 4,72 ммоль, 2,20 экв.) и трет-бутил-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилат (669,00 мг, 2,36 ммоль, 1,10 экв.) при 110°C. Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на

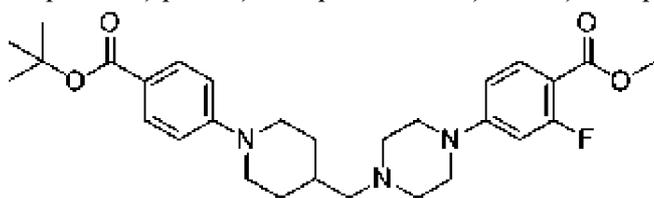
силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 8/1 до 1:1) с получением трет-бутил-4-[[4-(3-фтор-4-метоксикарбонилфенил)пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (750,00 мг, 1,72 ммоль, выход 80%) в виде черно-коричневого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 436,3 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=8,8, 2,0, 1H), 6,50 (dd, J=14,8, 2,4, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,23-3,36 (m, 4H), 2,71 (t, J=12,4 Гц, 2H), 2,47-2,57 (m, 4H), 2,22 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,75 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,59-1,71 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,02-1,18 (m, 2H).

[293] Стадия 4. Получение метил-2-фтор-4-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)бензоата



[294] К раствору трет-бутил-4-[[4-(3-фтор-4-метоксикарбонилфенил)пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,30 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (10 мл) добавляли смесь гидрохлорид/этилацетат (4 М, 574,01 мкл, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-фтор-4-[4-(4-пиперидилметил)пиперазин-1-ил]бензоата (850,00 мг, 2,29 ммоль, выход 99%, гидрохлоридная соль) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 336,1 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,76 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J=3,2 Гц, 1H), 3,96-4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 2H), 3,27 (d, J=12,8 Гц, 3H), 3,07 (d, J=6,8 Гц, 4H), 2,80-2,93 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,01 (d, J=13,6 Гц, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,44 (q, J=11,2 Гц, 2H).

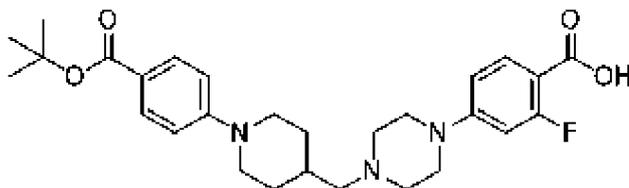
[295] Стадия 5. Получение метил-4-(4-((1-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фторбензоата



[296] К раствору метил-2-фтор-4-[4-(4-пиперидилметил)пиперазин-1-ил]бензоата (850,00 мг, 2,29 ммоль, 1,00 экв., хлористоводородная кислота) в диоксане (20 мл) добавляли диацетоксипалладий (51,32 мг, 228,57 мкмоль, 0,10 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (213,49 мг, 342,86 мкмоль, 0,15 экв.), карбонат цезия (1,86 г, 5,71 ммоль, 2,50 экв.) и трет-бутил-4-бромбензоат (705,25 мг, 2,74 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. в атмосфере азота. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 3/1) с получением метил-4-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензоата (588,00 мг,

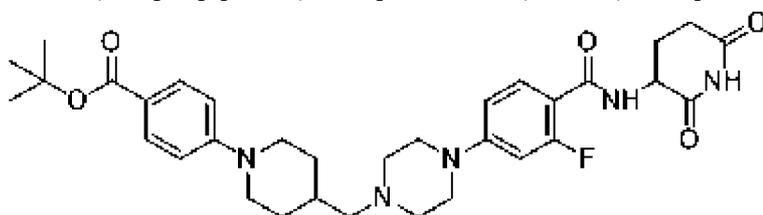
1,15 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 512,2 [M+1] +.

[297] Стадия 6. Получение 4-(4-((1-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фторбензойной кислоты



[298] К раствору метил-4-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензоата (588,00 мг, 1,15 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (8,00 мл) и воде (2,00 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (144,68 мг, 3,45 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток регулировали до pH 5-6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 1), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензойной кислоты (563,00 мг, 1,13 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 498,2 [M+1] +.

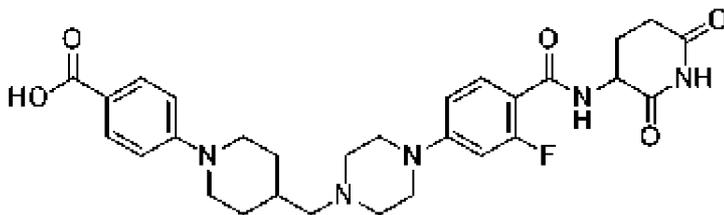
[299] Стадия 7. Получение трет-бутил-4-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)-3-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензоата



[300] К раствору 4-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензойной кислоты (563,00 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (6 мл) добавляли 1-гидроксибензотриазол (229,32 мг, 1,70 ммоль, 1,50 экв.), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (325,35 мг, 1,70 ммоль, 1,5 экв.), диизопропилэтиламин (731,15 мг, 5,66 ммоль, 985,37 мкл, 5,00 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-дион (223,47 мг, 1,36 ммоль, 1,20 экв., гидрохлоридная соль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и отделяли пурпурное твердое вещество. Смесь фильтровали с получением трет-бутил-4-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-фторфенил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]бензоата (600,00 мг, 987,31 мкмоль, выход 87%) в виде пурпурного твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 608,0 [M+1] +; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,83 (s, 1H), 8,03 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,72-6,84 (m, 2H), 4,72 (td, J=12,8, 6,4 Гц, 1H), 3,87 (d, J=12,8 Гц, 2H), 3,28 (s, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (br t, J=12,0 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,53 (d, J=4,0 Гц, 2H), 2,11 (dd,

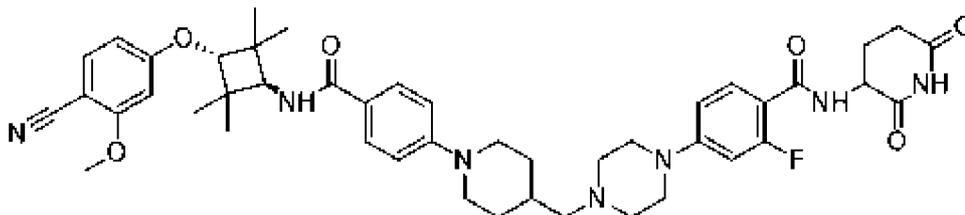
$J=12,8, 4,0$  Гц, 1H), 1,79 (d,  $J=11,2$  Гц, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,13-1,24 (m, 2H).

[301] Стадия 8. Получение 4-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)-3-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензойной кислоты



[302] К раствору трет-бутил-4-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-фторфенил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]бензоата (600,00 мг, 987,31 мкмоль, 1,00 экв.) в этилацетате (8 мл) добавляли смесь хлористоводородная кислота/этилацетат (4 М, 246,83 мкл, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-фтор-фенил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]бензойной кислоты (510,00 мг, 924,57 мкмоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 552,2 [M+1] +.

[303] Стадия 9. Получение 4-(4-(((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамида

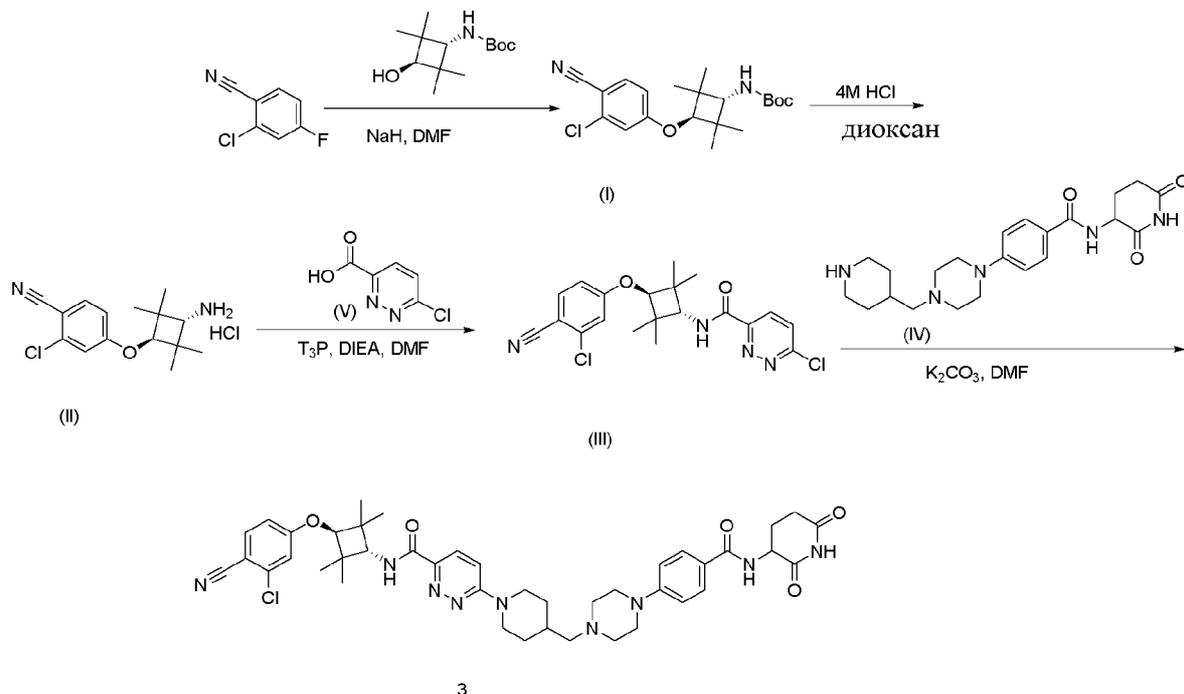


[304] К раствору 4-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-фторфенил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]бензойной кислоты (170,00 мг, 308,19 мкмоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (2 мл) добавляли 1-гидроксибензотриазол (54,14 мг, 400,65 мкмоль, 1,30 экв.), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (76,80 мг, 400,65 мкмоль, 1,30 экв.), диизопропилэтиламин (199,16 мг, 1,54 ммоль, 268,41 мкл, 5,00 экв.) и 4-(3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)-2-метоксибензонитрил (114,95 мг, 369,83 мкмоль, 1,20 экв., хлористоводородная кислота). Смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Смесь фильтровали с получением фильтрата. Фильтрат очищали с помощью препаративной HPLC с получением 4-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторбензамида (55,10 мг, 64,42 мкмоль, выход 20%, чистота 99%, муравьиная кислота) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI) *масса/заряд*: 808,3 [M+1] +; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta$  10,84 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,74 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,49 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 6,96 (d,  $J=9,2$  Гц, 2H), 6,74-6,86 (m, 2H), 6,64 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,55 (dd,  $J=8,4, 2,0$  Гц, 1H), 4,69-4,78 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (d,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,31 (s, 4H), 2,73-2,85 (m, 3H), 2,54

(d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 2,49 (s, 4H), 2,21 (d,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,06-2,16 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 3H), 1,23 (s, 6H), 1,22-1,17 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).

[305] Пример 4. Синтез N-[3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]пиридазин-3-карбоксамид (соединения 3)

[306] Схема 1. Краткое описание синтеза соединения 3



[307] Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамата (I)

[308] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-гидрокси-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамата (312,9 мг, 1,29 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл), к которому добавляли NaH (154,4 мг, 3,86 ммоль, 3 экв., 60%) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. и затем добавляли 2-хлор-4-фторбензонитрил (200 мг, 1,29 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. Реакционную смесь затем гасили путем добавления воды (45 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл × 3), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 400 мг (неочищенное вещество) трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамата в виде желтого масла.

[309] LC-MS (ES<sup>+</sup>): масса/заряд 379,17 [MH<sup>+</sup>],  $tR=1,1,46$  мин. (прогон 2,00 минуты).

[310] Стадия 2. Синтез 2-хлор-4-[(1r,3r)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид]бензонитрила (II)

[311] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамата (400 мг, 1,06

ммоль, 1 экв.) в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М, 20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Смесь концентрировали под вакуумом с получением 250 мг (неочищенное вещество) 2-хлор-4-[(1*r*,3*r*)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси]бензонитрила в виде желтого масла.

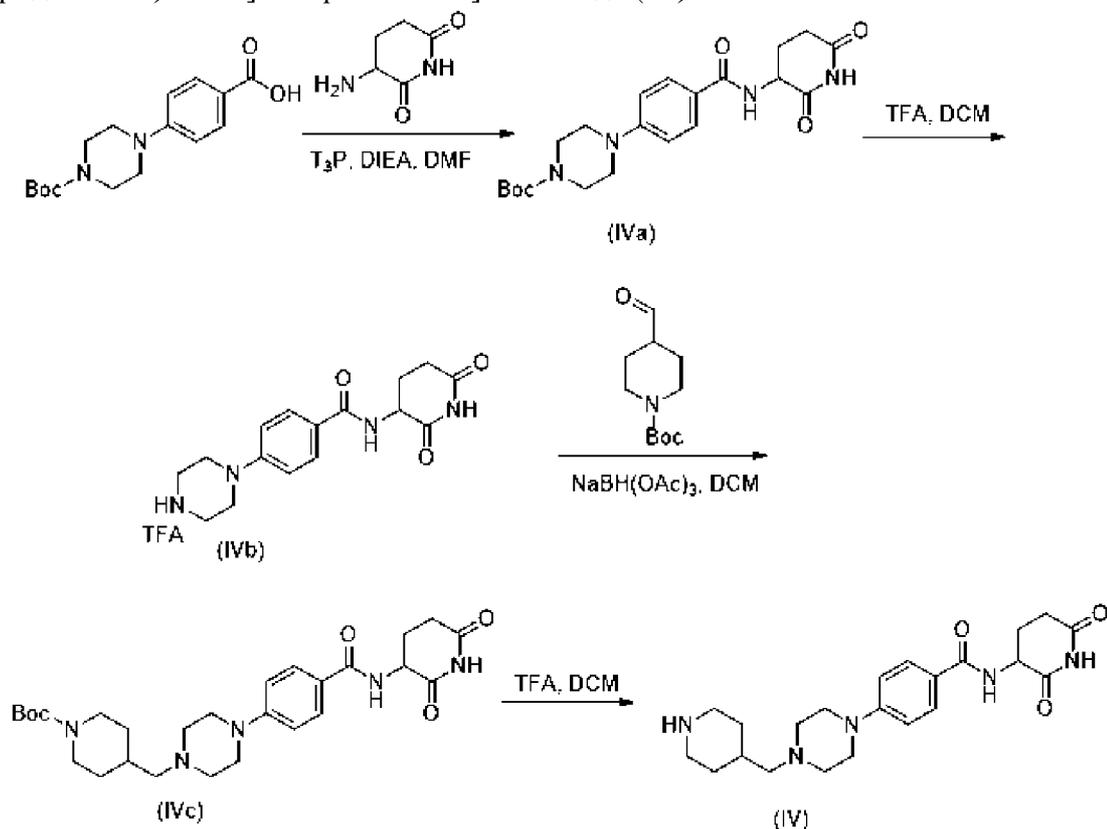
[312] Стадия 3. Синтез 6-хлор-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиридазин-3-карбоксамида (III)

[313] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 2-хлор-4-[(1*r*,3*r*)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси]бензонитрил (250 мг, 0,90 ммоль, 1 экв.), 6-хлорпиридазин-3-карбоновую кислоту (142,17 мг, 0,90 ммоль, 1 экв.), DIEA (347,70 мг, 2,69 ммоль, 3 экв.), ТЗР (856,00 мг, 2,69 ммоль, 3 экв.) в DMF (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили путем добавления воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3×50 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (от 0:100 до 6:1) с получением 250 мг (66,49%) 6-хлор-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиридазин-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества.

[314] LC-MS (ES<sup>+</sup>): *масса/заряд* 419,10 [MН<sup>+</sup>], *tR*=1,38 мин. (прогон 2,00 минуты).

[315] Стадия 4. Синтез N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[4-[(пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил]бензамида (IV)

[316] Схема 2. Краткое описание синтеза N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[4-[(пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил]бензамида (IV)



[317] Стадия 4а. Синтез трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата (IVa)

[318] В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-[4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил]бензойную кислоту (1,30 г, 4,24 ммоль, 1,00 экв.), 3-аминопиперидин-2,6-дион (543,70 мг, 4,24 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (1,64 г, 12,73 ммоль, 3,00 экв.), ТЗР (4,05 г, 12,73 ммоль, 3,00 экв.) в DMF (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили путем добавления воды (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 900 мг (неочищенное вещество) трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

[319] Стадия 4b. Синтез N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(пиперазин-1-ил)бензамида (IVb)

[320] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (900 мг, 2,16 ммоль, 1 экв.) в DCM (20 мл), к которому добавляли TFA (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч. при комнатной температуре. Смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 600 мг (неочищенное вещество) N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(пиперазин-1-ил)бензамида в виде желтого масла.

[321] Стадия 4с. Синтез трет-бутил-4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (IVc)

[322] В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(пиперазин-1-ил)бензамид (1,00 г, 3,16 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (0,70 г, 3,28 ммоль, 1,00 экв.), СТАВ (2,00 г, 0,01 ммоль, 3 экв.) в DCM (25 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили путем добавления воды (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение 900 мг (неочищенное вещество) трет-бутил-4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

[323] Стадия 4d. Синтез N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[4-[(пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил]бензамида (IV)

[324] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-4-[4-[4-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 0,97 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10 мл), к которому добавляли TFA (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч. при комнатной температуре. Смесь

концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 350 мг (неочищенное вещество) N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[4-[(пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил]бензамида в виде желтого масла.

[325] LC-MS (ES+): масса/заряд 414,30 [MH<sup>+</sup>], tR=0,703 мин. (прогон 2,00 минуты).

[326] Стадия 5. Синтез N-[3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]пиридазин-3-карбоксамид (3)

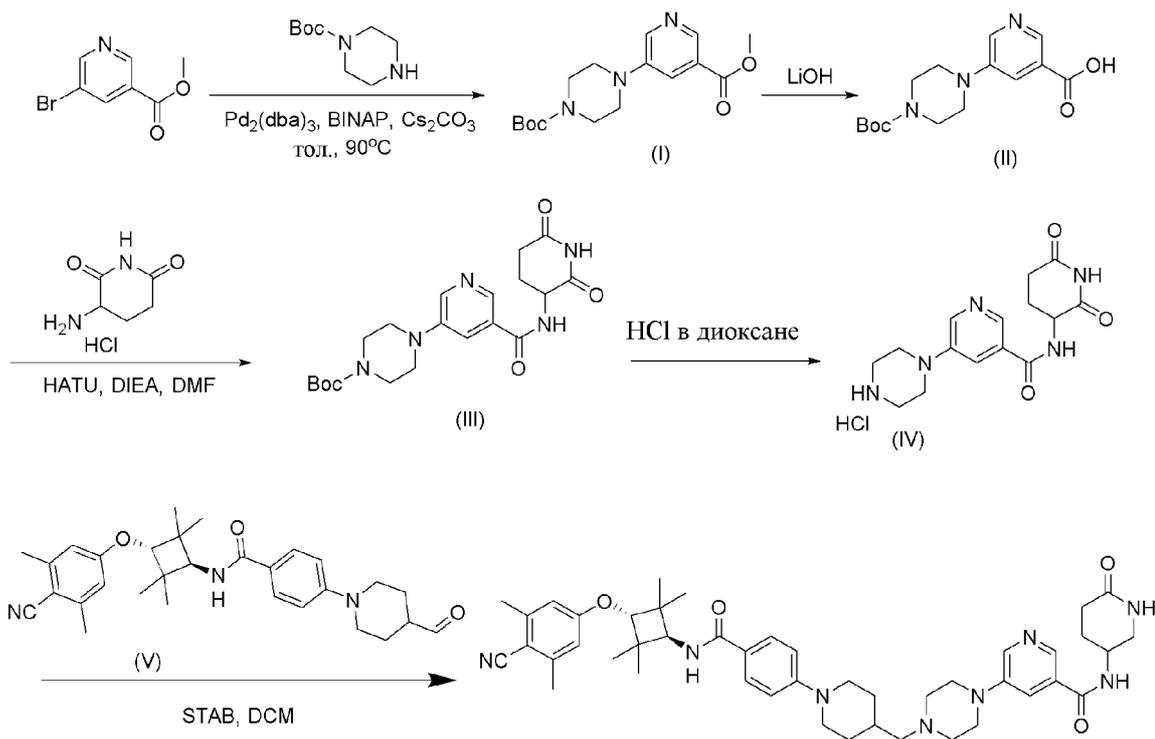
[327] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 6-хлор-N-[(1г,3г)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиридазин-3-карбоксамид (200 мг, 0,48 ммоль, 1 экв.), N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[4-[(пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил]бензамид (197,20 мг, 0,48 ммоль, 1 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (197,80 мг, 1,43 ммоль, 3 экв.) в DMF (11 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза А: вода (с 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN; градиент: 60% фазы В до не более 70% за 8 мин.; детектор, УФ. После лиофилизации 27,8 мг (7,32%) N-[3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил]пиридазин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества.

[328] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 10,81 (s, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,83 -7,81 (m, 1H), 7,77-7,45 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05-6,97(m, 3H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 3H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 4H), 1,28-1,03 (m, 15H); LC-MS (ES+): масса/заряд 796,35 [MH<sup>+</sup>], tR=1,95 мин. (прогон 3,00 минуты).

[329] Химическая формула: C<sub>42</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>5</sub> [796,37].

[330] Пример 5. Синтез соединения 5

[331] Схема 3. Краткое описание синтеза соединения 5



5

[332] Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-[5-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (I)

[333] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли метил-5-бромпиридин-3-карбоксилат (2 г, 9,258 ммоль, 1 экв.), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,90 г, 0,010 ммоль, 1,1 экв.), толуол (40 мл, 375,956 ммоль, 40,61 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,03 г, 18,516 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси порциями добавляли BINAP (0,58 г, 0,926 ммоль, 0,1 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,85 г, 0,926 ммоль, 0,1 экв.) в течение 2 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение ночи при 90°C. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×300 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью гексан/EtOAc (от 100% до 35%) с получением трет-бутил-4-[5-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,4 г, 47,05%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ES, масса/заряд): 322,00 [MН<sup>+</sup>], *t*R=0,911 мин. (прогон 2,00 минуты).

[334] Стадия 2. Синтез 5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)никотиновой кислоты (II)

[335] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-[5-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат (1,4 г, 4,356 ммоль, 1 экв.), MeOH (1,3 мл, 32,109 ммоль, 7,37 экв.) и H<sub>2</sub>O (12 мл, 666,100 ммоль, 152,91 экв.) при комнатной температуре. К перемешиваемому раствору добавляли порциями гидроксид

лития (1,3 г, 54,280 ммоль, 12,46 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл). Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. LC-MS (ES, *масса/заряд*): 308,05 [МН<sup>+</sup>], *tR*=0,627 мин. (прогон 2,00 минуты).

[336] Стадия 3. Синтез трет-бутил-4-[5-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (III)

[337] В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 5-[4-[(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (500 мг, 1,627 ммоль, 1 экв.), гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (267,76 мг, 1,627 ммоль, 1,00 экв.), DMF (0,00 мл, 0,052 ммоль, 0,03 экв.), DIEA (1051,27 мг, 8,134 ммоль, 5,0 экв.) и HATU (1237,12 мг, 3,254 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (1:1) с получением трет-бутил-4-[5-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (290 мг, 42,70%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ES, *масса/заряд*): 418,05 [МН<sup>+</sup>], *tR*=0,796 мин. (прогон 2,00 минуты).

[338] Стадия 4. Синтез гидрохлорида N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)никотинамида (IV)

[339] В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли трет-бутил-4-[5-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат (290 мг), MeOH (2 мл) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 30°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением гидрохлорида N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбоксамид (300 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

[340] Стадия 5. Синтез N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-[[1-(4-[[1-(1,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил)пиперидин-4-ил]метил]пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбоксамид (VI)

[341] Раствор/смесь (V) 4-(4-формилпиперидин-1-ил)-N-[(1,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамида (100 мг, 0,205 ммоль, 1 экв.) и гидрохлорида N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбоксамид (87,07 мг, 0,246 ммоль, 1,2 экв.) в дихлорметане перемешивали в течение 30 мин. при

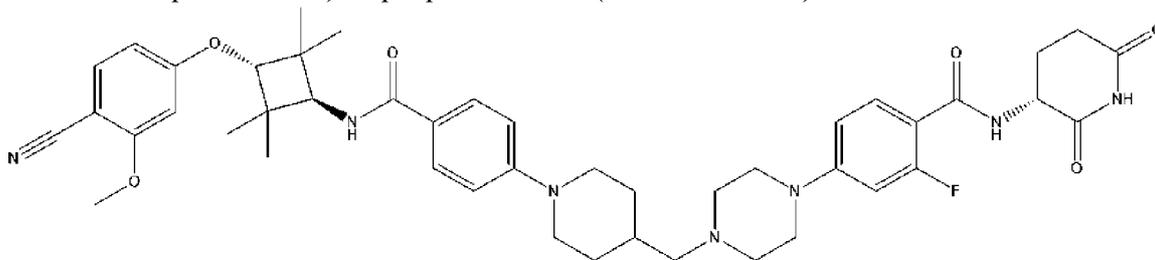
комнатной температуре в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси порциями добавляли СТАВ (130,39 мг, 0,615 ммоль, 3,0 экв.) в течение 5 мин. при 0°C. Полученную смесь перемешивали дополнительно в течение ночи при комнатной температуре. Обеспечивали охлаждение смеси до 0°C. Реакционную смесь гасили при помощи смеси вода/лед при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, колонка Xselect CSH OBD, 30\*150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза, вода (10 ММОЛЬ/Л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и ACN (удерживание 57% фазы В за 8 мин.); детектор, УФ 254 нм. Это обеспечивало получение N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-[[1-(4-[[[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]пиперидин-4-ил]метил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид) (22,6 мг, 13,97%) в виде белого твердого вещества.

[342] LC-MS (ES, *масса/заряд*): 789,35 [MН<sup>+</sup>], *t*R=2,168 мин. (прогон 3,00 минуты).

[343] <sup>1</sup>H ЯМР: (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ 8,42 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 6,71 (s, 2H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,38-3,35 (m, 5H), 2,89-2,79 (m, 3H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,47 (s, 6H), 2,33 (d, 2H), 2,25-2,16 (m, 3H), 1,39-1,31 (m, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

[344] Химическая формула: C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> [788,99].

[345] Пример 6. Синтез 4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил]фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамида (соединения 14)



[346] Соединение 14 выделяли из соединения 1 (полученного, как описано в примере 3) с применением сверхкритической флюидной хроматографии. С применением способа, указанного ниже в таблице 2, 118 мг соединения 14 выделяли из соединения 1.

[347] Таблица 2. Условия SFC для выделения соединения 14

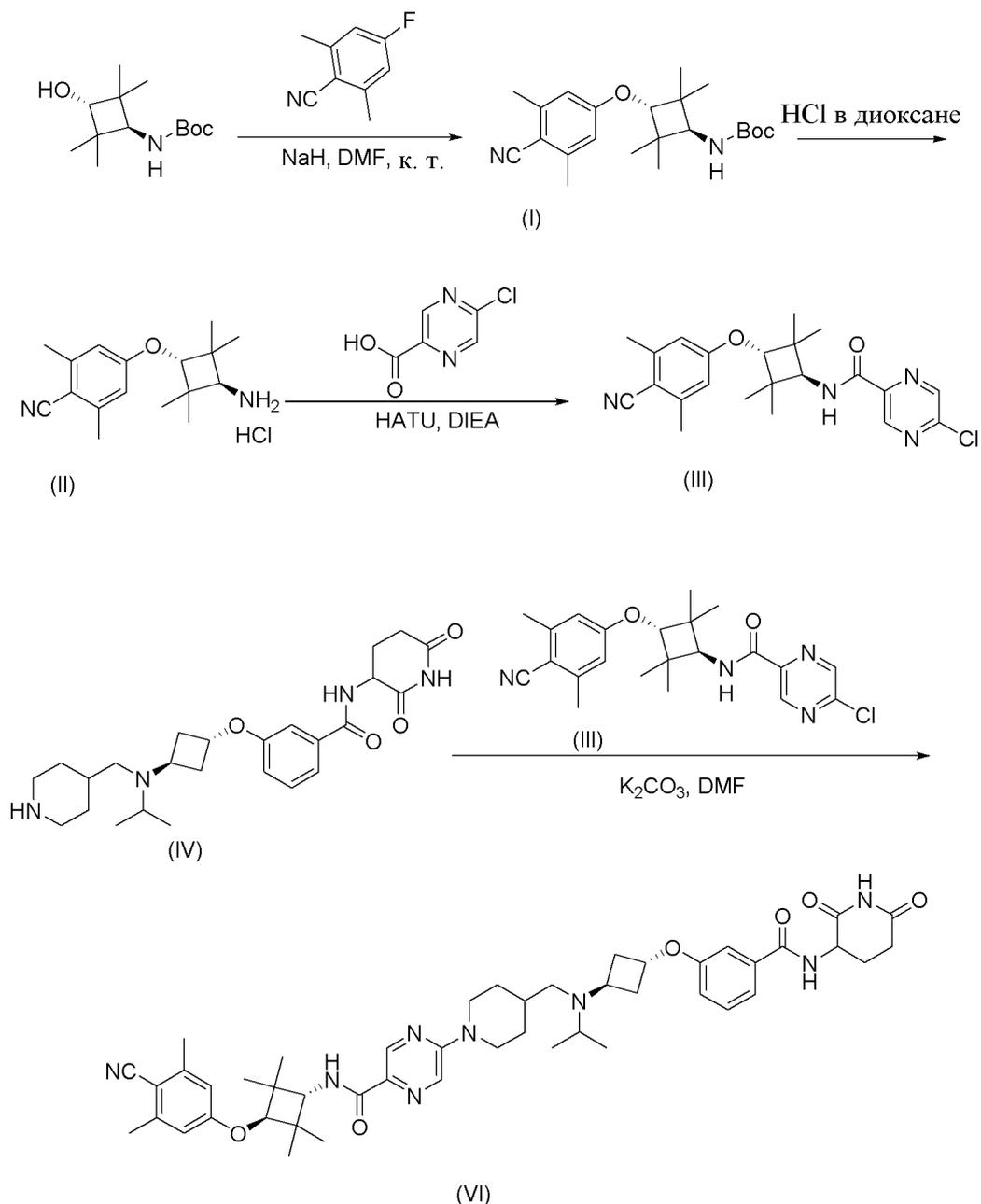
Прибор	Waters 80Q	
Колонка	Chiralpak AD, 250 × 30 мм, I.D., 10 мкм	
Подвижная фаза	Фаза А для сверхкритического CO <sub>2</sub>	Фаза В для смеси ИРА:АСN=3:1 (0,1% NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O)
Изократическое элюирование	80% фазы В (20% фазы А)	

Скорость потока	80 г/мин.
время цикла	8,2 мин.
Обратное давление	100 бар для поддержания CO <sub>2</sub> в сверхкритическом потоке
УФ	220 нм
Введение	4,0 мл

[348] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,84 (s, 1H), 8,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87-6,74 (m, 2H), 6,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,95-3,79 (m, 5H), 3,32-3,24 (m, 4H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,81 (d, J=12,0 Гц, 3H), 1,27-1,10 (m, 14H).

[349] Пример 7. Синтез соединения 15

[350] Схема 4. Краткое описание синтеза соединения 15



[351] Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамата (I)

[352] К раствору трет-бутил-N-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-гидрокси-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамата (1,5 г, 6,164 ммоль, 1 экв.) в DMF добавляли гидрид натрия (60% в масле, 390 мг) при 0 градусов С. Смесь перемешивали в течение 15 мин. 4-Фтор-2,6-диметилбензонитрил (1,10 г, 7,397 ммоль, 1,20 экв.) добавляли, и обеспечивали нагревание смеси до к. т., и ее перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода/лед (20 мл) при 0 градусов С. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Полученную смесь промывали с помощью 3×50 мл воды. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) с получением трет-бутил-N-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамата (1,8 г, 78,39%) в виде светло-желтого твердого

вещества.

[353] LC-MS (ES+): *масса/заряд* 317,00 [МН+56], *tR*=1,469 мин. (прогон 2,00 минуты).

[354] Стадия 2. Синтез гидрохлорида 2,6-диметил-4-[(1*r*,3*r*)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси]бензонитрила (II)

[355] К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[(1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамата (1,8 г, 4,832 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане по каплям добавляли порциями 4 М раствор HCl в диоксане при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 30 градусах С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Это обеспечивало получение гидрохлорида 2,6-диметил-4-[(1*r*,3*r*)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси]бензонитрила (1,4 г, 93,81%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[356] LC-MS (ES+): *масса/заряд* 273,25 [МН+], *tR*=0,949 мин. (прогон 2,00 минуты).

[357] Стадия 3. Синтез 5-хлор-N-[(1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиразин-2-карбоксамид (III)

[358] К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2,6-диметил-4-[(1*r*,3*r*)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси]бензонитрила (500 мг, 1,619 ммоль, 1 экв.) и 5-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (282,33 мг, 1,781 ммоль, 1,1 экв.) в DMF добавляли порциями DIEA (1,05 г, 8,095 ммоль, 5 экв.) и NATU (1,85 г, 4,857 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Полученную смесь промывали с помощью 3×40 мл воды. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc 1:1) с получением 5-хлор-N-[(1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиразин-2-карбоксамид (500 мг, 74,80%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[359] LC-MS (ES+): *масса/заряд* 413,25 [МН+], *tR*=1,430 мин. (прогон 2,00 минуты).

[360] Стадия 4. Синтез 2,2,2-трифторацетальдегида; N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-[(1*r*,3*r*)-3-[[пиперидин-4-ил]метил](пропан-2-ил)амино]циклобутокси]бензамида (IV)

[361] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[[пропан-2-ил][(1*r*,3*r*)-3-[3-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]фенокси]циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 1 экв.) в 1,4-диоксане порциями добавляли по каплям раствор HCl (газ) в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 30°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

[362] LC-MS (ES+): *масса/заряд* 457,27 [МН+], *tR*=0,806 мин. (прогон 2,00 минуты).

[363] Стадия 5. Синтез 5-(4-[[пропан-2-ил][(1*r*,3*r*)-3-[3-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]фенокси]циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-ил)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиразин-2-карбоксамид (соединения

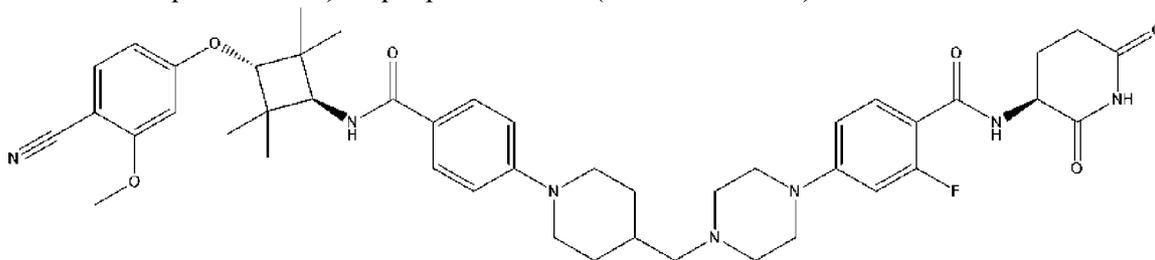
3)

[364] К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифторацетальдегида; N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-[(1r,3r)-3-[[пиперидин-4-ил)метил](пропан-2-ил)амино]циклобутокси]бензамида (100 мг, 0,180 ммоль, 1 экв.) и 5-хлор-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиазин-2-карбоксамида (81,90 мг, 0,198 ммоль, 1,1 экв.) в DMF добавляли порциями K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (74,76 мг, 0,541 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 градусах С. Это обеспечивало получение 5-(4-[[пропан-2-ил][(1r,3r)-3-[3-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил]фенокси]циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-ил)-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиазин-2-карбоксамида (25,8 мг, 17,18%) в виде белого твердого вещества.

[365] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,67 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,24 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (d, J=13,3 Гц, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,03 (t, J=12,5 Гц, 3H), 2,84 (dd, J=17,3, 7,4 Гц, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,36 (s, 2H), 2,23 (tt, J=11,6, 7,0 Гц, 4H), 2,00 (d, J=13,1 Гц, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,18 (s, 2H), 1,03 (d, J=6,5 Гц, 6H), 0,92 (s, 0H), 0,12 (s, 1H).

[366] LC-MS (ES<sup>+</sup>): *масса/заряд* 833,55 [MН<sup>+</sup>], *tR*=1,646 мин. (прогон 3,00 минуты).

[367] Пример 8. Синтез 4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамида (соединение 21)

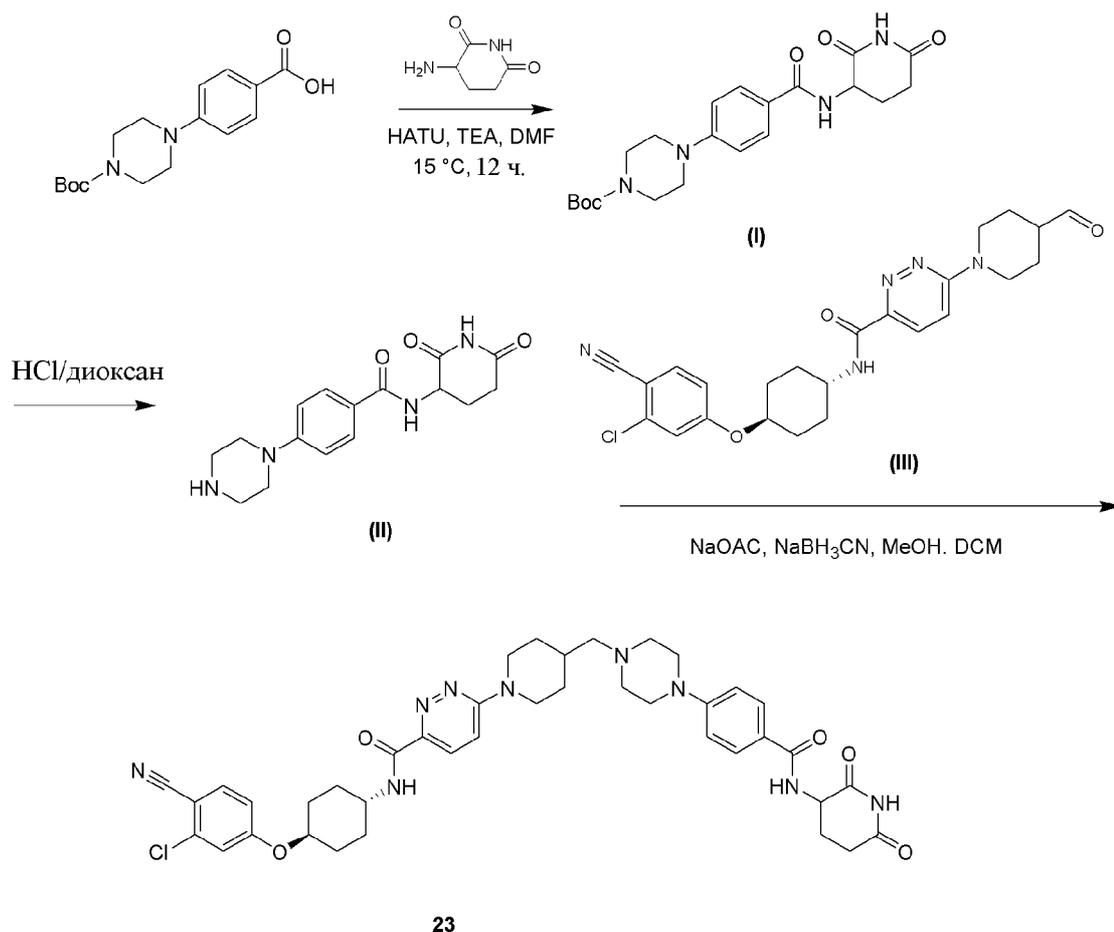


[368] Соединение 21 выделяли из соединения 1 (полученного, как описано в примере 3) с применением сверхкритической флюидной хроматографии. С применением способа, указанного выше в таблице 2, 71 мг соединения 21 выделяли из соединения 1.

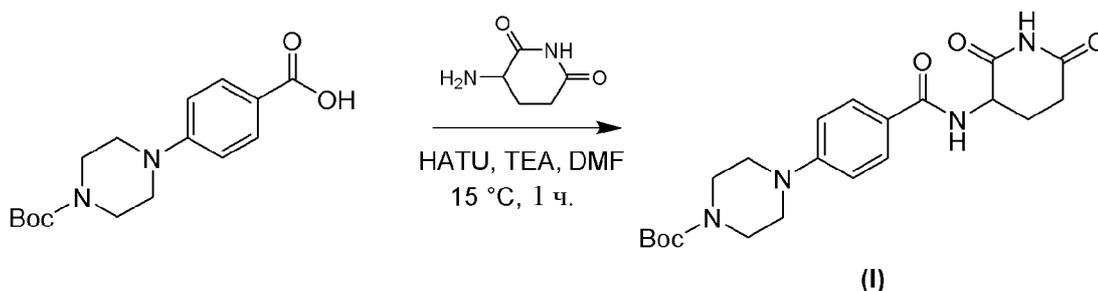
[369] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,84 (s, 1H), 8,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87-6,74 (m, 2H), 6,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,95-3,79 (m, 5H), 3,32-3,24 (m, 4H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,81 (d, J=12,0 Гц, 3H), 1,27-1,10 (m, 14H).

[370] Пример 9. Синтез соединения 23

[371] Схема 5. Краткое описание синтеза соединения 23



[372] Стадия 1. Получение (I), трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата

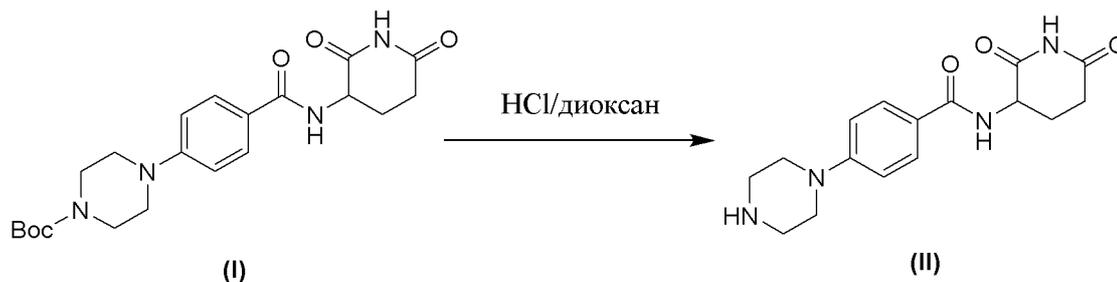


[373] К раствору 4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (500 мг, 1,63 ммоль, 1 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (209 мг, 1,27 ммоль, 1 экв., гидрохлорид) в N, N-диметилформамиде (3 мл) добавляли гексафторфосфат орто-(7-азабензотриазол-1-ил)-п, п, п',п'-тетраметилуруния (930 мг, 2,45 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (495 мг, 4,90 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 1 часа. С помощью LCMS показывали завершение реакции, и можно было определять необходимое значение MS. В смесь выливали воду (100 мл) и перемешивали в течение 1 минуты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 2), высушивали при помощи

безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан:метанол=20:1). Соединение, представляющее собой трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (370 мг, 0,88 ммоль, выход 54%), получали в виде грязно-белого твердого вещества.

[374] Химическая формула: C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>, молекулярная масса: 416,47.

[375] Стадия 2. Получение (II), N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-пиперазин-1-ил-бензамида

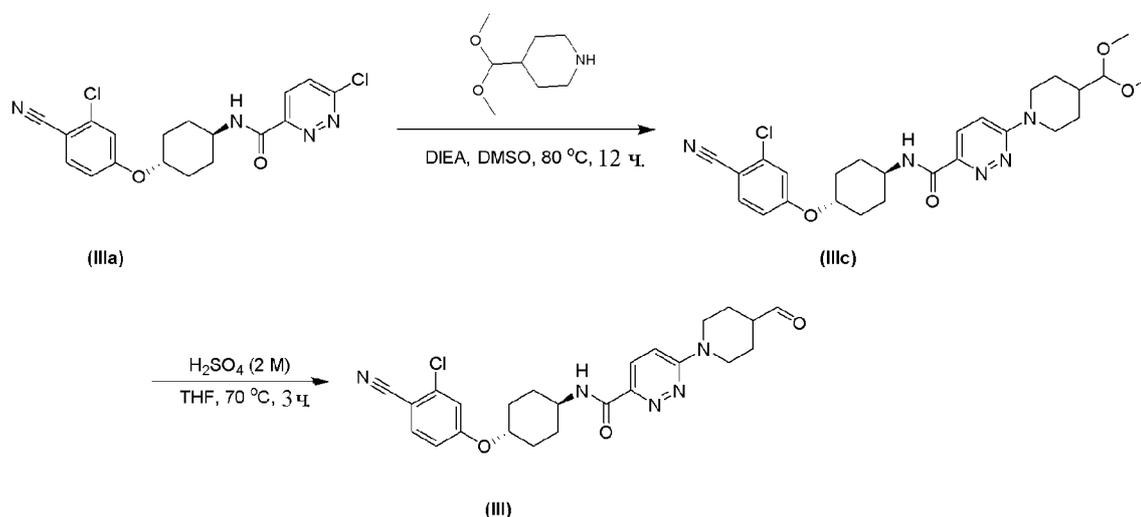


[376] К раствору трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата (370 мг, 0,88 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (2 мл) добавляли смесь хлористоводородная кислота/диоксан (4 М, 10 мл, 45,02 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. При помощи LCMS обнаружили необходимое значение MS. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт, представляющий собой N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-пиперазин-1-ил-бензамид, применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение, представляющее собой N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-пиперазин-1-ил-бензамид (300 мг, 0,85 ммоль, выход 95%, гидрохлорид), получали в виде грязно-белого твердого вещества.

[377] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 317,1 [M+1]<sup>+</sup>.

[378] Химическая формула: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, молекулярная масса: 316,1.

[379] Стадия 3. Получение III



## Получение Ша

[380] К раствору метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилата (100 г, 579,48 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (1 л) и воде (1 л) добавляли порциями гидрат лития (48,63 г, 1,16 моль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир: этилацетат=1:1) показала, что метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат израсходован полностью. Реакционную смесь выливали в хлористоводородную кислоту (2,0 М, 600 мл) и экстрагировали дихлорметаном (800 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 л \* 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с этилацетатом (500 мл). 6-Хлорпиридазин-3-карбоновую кислоту (70 г, 436,22 ммоль, выход 75%, чистота 98%) получали в виде белого твердого вещества.

[381] 1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d6),

[382]  $\delta$ : 14,08 (s, 1H), 8,24 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 8,09 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H).

[383] Химическая формула: C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, молекулярная масса: 158,54.

[384] Общее число пиков, соответствующих атому Н, из данных Н ЯМР: 3

[385] В раствор 4-(4-аминоциклогексокси)-2-хлор-бензонитрила (40 г, 139,28 ммоль, 1 экв., соль HCl), 6-хлорпиридазин-3-карбоновой кислоты (28,71 г, 181,07 ммоль, 1,3 экв.) и триэтиламина (56,38 г, 557,13 ммоль, 4 экв.) в дихлорметане (400 мл) медленно загружали 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид (106,36 г, 167,14 ммоль, 50% раствор в этилацетате, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2,5 ч. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир: этилацетат=1:1) указала на то, что 4-(4-аминоциклогексокси)-2-хлор-бензонитрил израсходован полностью. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (3 л) и экстрагировали дихлорметаном (2 л \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (4 л \* 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с этилацетатом (500 мл). 6-Хлор-N-[4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]пиридазин-3-карбоксамид (50 г, 125,24 ммоль, выход 90%, чистота 98%) получали в виде белого твердого вещества.

[386] 1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d6),

[387]  $\delta$ : 9,12 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,22 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,09 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,84 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,38 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,13 (dd,  $J=2,4, 8,8$  Гц, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,55-1,53 (m, 2H).

[388] Химическая формула: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, молекулярная масса: 391,25.

[389] Общее число пиков, соответствующих атому Н, из данных Н ЯМР: 18

[390] Получение (Шс) Раствор 6-хлор-N-[4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]пиридазин-3-карбоксамид (5 г, 12,78 ммоль, 1 экв.), 4-(диметоксиметил)пиперидина (2,03 г, 12,78 ммоль, 1 экв.) и диизопропилэтиламина (4,95 г, 38,34 ммоль, 3 экв.) в диметилсульфоксиде (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 часов. С помощью LC-MS показали, что обнаружено необходимое соединение.

Реакционную смесь выливали в (500 мл) воду и перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Осадок собирали с помощью фильтрации и высушивали в условиях высокого вакуума. Остаток растирали в порошок с этилацетатом и петролейным эфиром (30 мл, 1:3) с получением N-[4-(3-хлор-4-цианофенокс)циклогексил]-6-[4-(диметоксиметил)-1-пиперидил]пиридазин-3-карбоксамид (3,2 г, 6,23 ммоль, выход 48%) в виде желтого твердого вещества.

[391] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 514,1 [M+1] +.

[392] Химическая формула: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 514,02.

[393] Получение (III)

[394] К раствору N-[4-(3-хлор-4-цианофенокс)циклогексил]-6-[4-(диметоксиметил)-1-пиперидил]пиридазин-3-карбоксамид (3 г, 5,84 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл) добавляли серную кислоту (2 М раствор в воде, 87 мл, 30 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир: этилацетат=1:1) указала на то, что реагирующее вещество 1 израсходовано полностью. pH регулировали до 8 при помощи гидроксида натрия (2 М раствор в воде), затем экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-[4-(3-хлор-4-цианофенокс)циклогексил]-6-(4-формил-1-пиперидил)пиридазин-3-карбоксамид (2,6 г, 5,56 ммоль, выход 95%) в виде желтого твердого вещества.

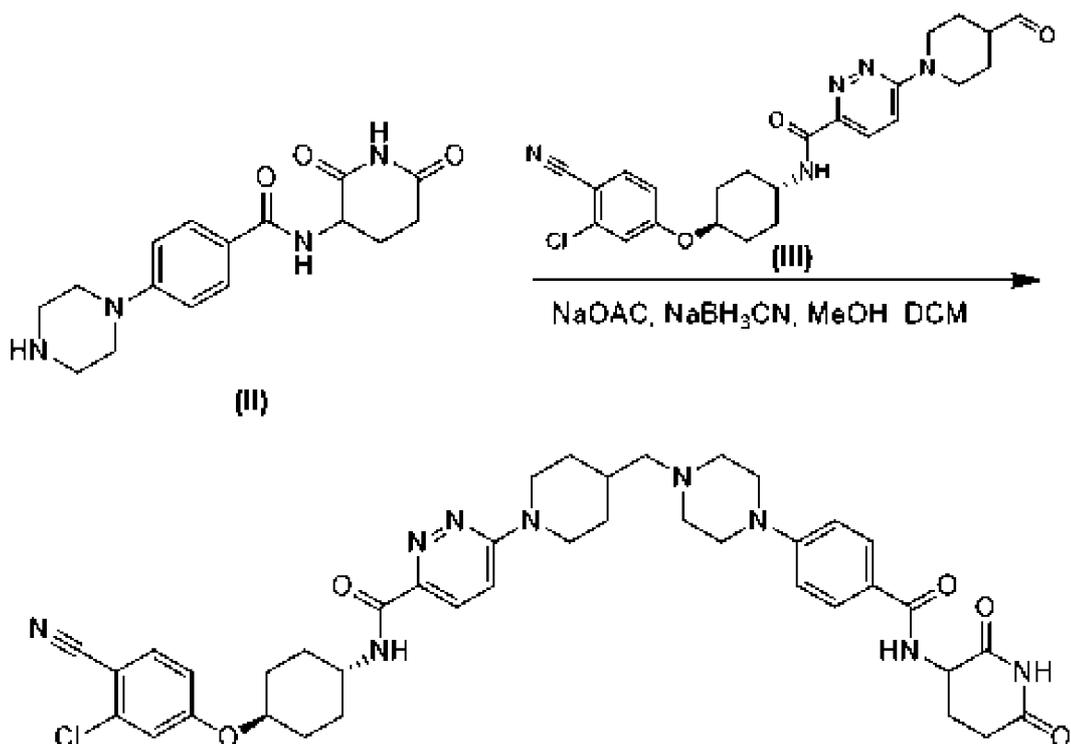
[395] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

[396] δ=9,75-9,55 (m, 1H), 8,62 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=9,2, 15,2 Гц, 2H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,14 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,11 (d, J=10,0 Гц, 2H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,69-1,48 (m, 6H).

[397] Химическая формула: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, молекулярная масса: 467,95.

[398] Общее число пиков, соответствующих атому H, из данных <sup>1</sup>H ЯМР: 26.

[399] Стадия 4. Получение (IV), N-[4-(3-хлор-4-цианофенокс)циклогексил]-6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]пиридазин-3-карбоксамид



[400] К раствору N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-пиперазин-1-ил-бензамида (113 мг, 0,32 ммоль, 1 экв., HCl) в метаноле (2 мл) добавляли ацетат натрия (52 мг, 0,64 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Затем N-[4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]-6-(4-формил-1-пиперидил)пиридазин-3-карбоксамид (150 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (2 мл) добавляли к смеси, уксусную кислоту (0,5 мл) и цианоборгидрид натрия (40 мг, 0,64 ммоль, 2 экв.) добавляли к смеси, смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. С помощью LCMS показывали завершение реакции, и можно было определять необходимое значение MS. В смесь выливали воду (20 мл) и перемешивали в течение 1 минуты. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% FA)-ACN]; B%: от 12% до 42%, 10 мин.). Соединение, представляющее собой N-[4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]-6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]пиридазин-3-карбоксамид (51,1 мг, 0,06 ммоль, выход 19%, чистота 99%, формиат), получали в виде белого твердого вещества.

[401] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 770,3 [M+23] +.

[402] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

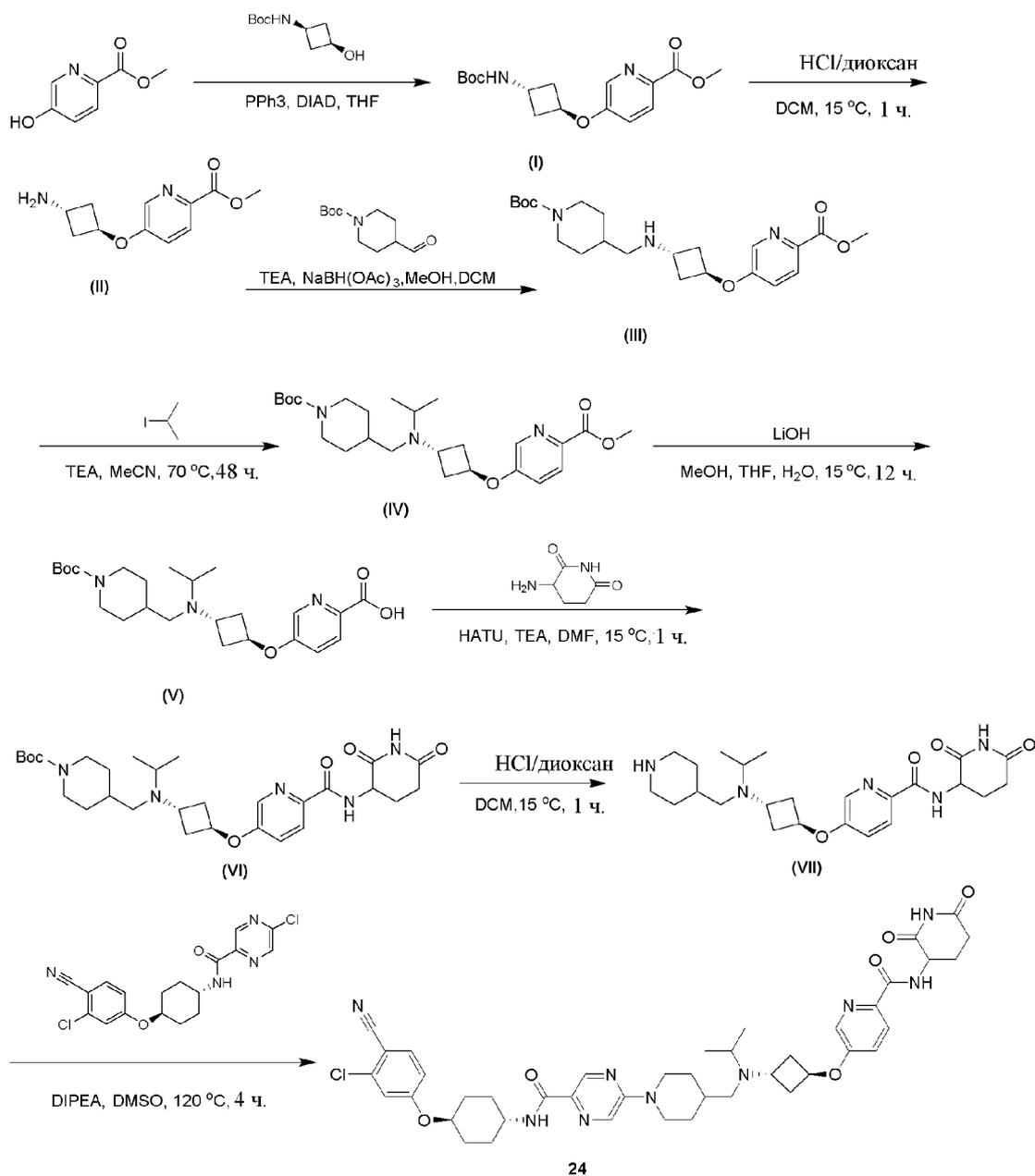
[403]  $\delta$ : 10,83 (s, 1H), 8,59 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,47 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,77 (dd,  $J=8,8, 18,4$  Гц, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,13 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,97 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,59-4,43 (m, 4H), 3,85 (s, 1H), 3,28-3,24 (m,

2H), 3,02 (t,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,20 (d,  $J=7,6$  Гц, 3H), 2,10 (d,  $J=9,2$  Гц, 4H), 2,02-1,77 (m, 6H), 1,71-1,58 (m, 3H), 1,51 (d,  $J=12,8$  Гц, 3H), 1,12 (d,  $J=11,6$  Гц, 2H).

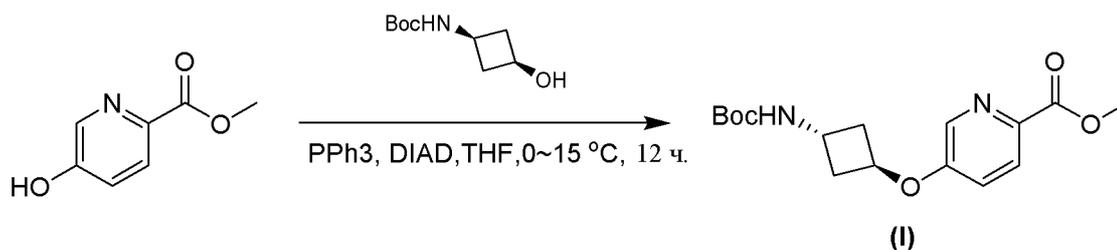
[404] Химическая формула:  $C_{40}H_{46}ClO_5N_9$ , молекулярная масса: 767,33.

[405] Пример 10. Синтез соединения 24

[406] Схема 6. Краткое описание синтеза соединения 24



[407] Стадия 1. Получение (I), метил-5-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]пиридин-2-карбоксилата

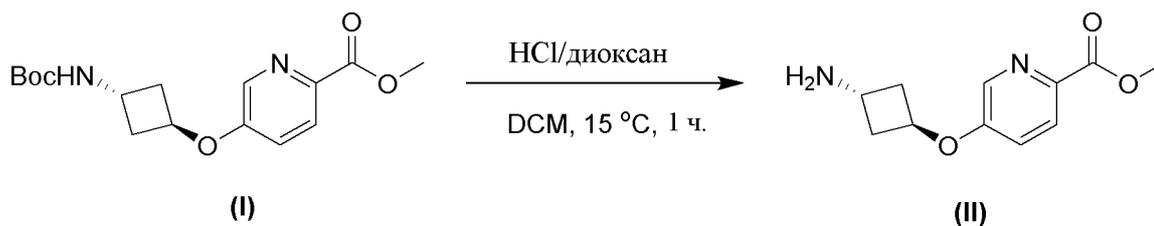


[408] К раствору метил-5-гидроксипиридин-2-карбоксилата (500 мг, 3,27 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-N-(3-гидроксициклобутил)карбамата (611 мг, 3,27 ммоль, 1 экв.) и трифенилфосфина (1,28 г, 4,90 ммоль, 1,5 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (990 мг, 4,90 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. С помощью LCMS показали, что обнаружено необходимое соединение. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 3/1). Метил-5-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутоксипиридин-2-карбоксилат (3 г, неочищенное вещество) получали в виде бесцветного масла.

[409] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 323,1 [M+1] +.

[410] Химическая формула: C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 322,36.

[411] Стадия 2. Получение (II), метил-5-(3-аминоциклобутоксипиридин-2-карбоксилата



[412] К раствору метил-5-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутоксипиридин-2-карбоксилата (3 г, 9,31 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (4 М раствор в диоксане, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. TLC (петролейный эфир: этилацетат=3:1) указала на то, что метил-5-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутоксипиридин-2-карбоксилат израсходован полностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с этилацетатом (15 мл). Метил-5-(3-аминоциклобутоксипиридин-2-карбоксилат (760 мг, 2,94 ммоль, выход для 2 стадий 31%, гидрохлорид) получали в виде белого твердого вещества.

[413] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

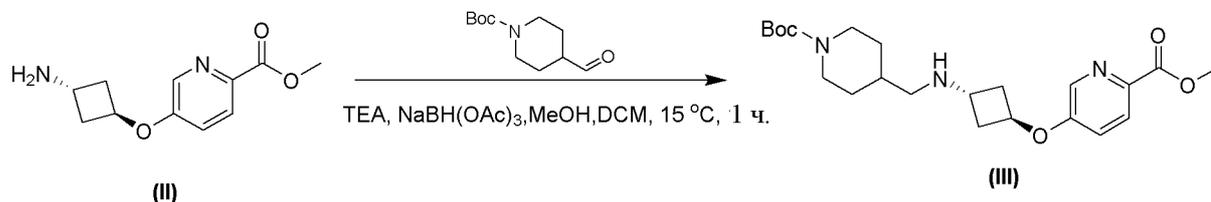
[414] δ: 8,63 (s, 3H), 8,32-8,28 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,36 (dd, J=2,8, 8,8 Гц, 1H),

5,30-5,12 (m, 1H), 3,84 (s, 4H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 1H).

[415] Химическая формула: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, молекулярная масса: 222,24.

[416] Общее число пиков, соответствующих атому H, из данных Н ЯМР: 16.

[417] Стадия 3. Получение (III), метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метиламино]циклобутокси]пиридин-2-карбоксилата



[418] Раствор метил-5-(3-аминоциклобутокси)пиридин-2-карбоксилата (700 мг, 2,71 ммоль, 1 экв., гидрохлорид) и триэтиламина (821 мг, 8,12 ммоль, 3 экв.) в метаноле (10 мл) и дихлорметане (10 мл) перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа. Добавляли трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (577 мг, 2,71 ммоль, 1 экв.). Затем добавляли ацетат борогидрида натрия (1,72 г, 8,12 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа. С помощью LCMS показали, что обнаружено необходимое соединение. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с этилацетатом (10 мл). Метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метиламино]циклобутокси]пиридин-2-карбоксилат (460 мг, 1,10 ммоль, выход 40%) получали в виде белого твердого вещества.

[419] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 418,2 [M+1] +.

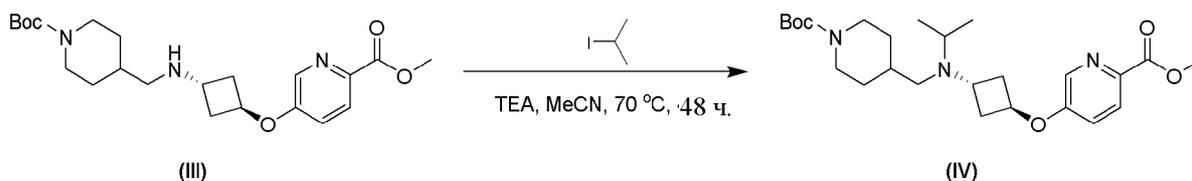
[420] 1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

[421] δ: 9,28 (s, 2H), 8,32 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 5,29-5,03 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,76-2,66 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,89 (d, J=19,2 Гц, 1H), 1,76 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,07 (dq, J=4,0, 12,0 Гц, 2H).

[422] Химическая формула: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 417,46.

[423] Общее число пиков, соответствующих атому H, из данных Н ЯМР: 27.

[424] Стадия 4. Получение (IV), метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилизопропиламино]циклобутокси]пиридин-2-карбоксилата



[425] К раствору метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метиламино]циклобутокси]пиридин-2-карбоксилата (410 мг, 0,97 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (494 мг, 4,89 ммоль, 5 экв.) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 2-йодпропан

(1,66 г, 9,77 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 48 ч. Тонкослойная хроматография (дихлорметан: метанол=10:1) указала на то, что метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метиламино]циклобутокси]пиридин-2-карбоксилат израсходован полностью. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл), промывали солевым раствором (50 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1/1). Метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилизопропиламино]циклобутокси]пиридин-2-карбоксилат (300 мг, 0,64 ммоль, выход 66%) получали в виде желтого твердого вещества.

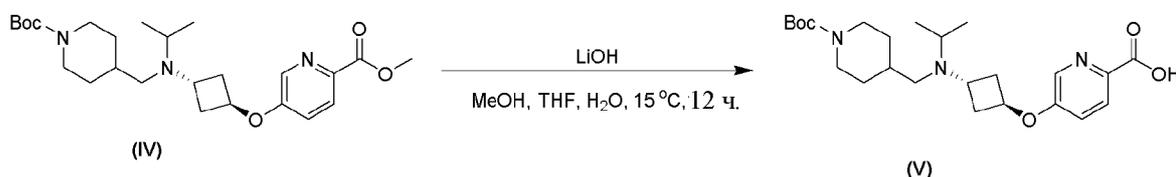
[426] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

[427]  $\delta$ : 8,30 (s, 1H), 8,01 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,34 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,08-3,89 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (d,  $J=13,6$  Гц, 4H), 1,99 (s, 1H), 1,70 (d,  $J=10,4$  Гц, 2H), 1,39 (s, 11H), 1,17 (s, 2H), 0,90 (d,  $J=4,0$  Гц, 8H).

[428] Химическая формула: C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 461,59.

[429] Общее число пиков, соответствующих атому H, из данных <sup>1</sup>H ЯМР: 39.

[430] Стадия 5. Получение (V), 5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилизопропиламино]циклобутокси]пиридин-2-карбоновой кислоты



[431] К раствору метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилизопропиламино]циклобутокси]пиридин-2-карбоксилата (300 мг, 0,64 ммоль, 1 экв.) в метаноле (2 мл), тетрагидрофуране (2 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (109 мг, 2,60 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. С помощью LCMS показали, что обнаружено необходимое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. pH регулировали до 6 при помощи 1 М хлористоводородной кислоты и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; B%: от 23% до 53%, 9 мин.). 5-[3-[(1-трет-Бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилизопропиламино]циклобутокси]пиридин-2-карбоновую кислоту (230 мг, 0,40 ммоль, выход 63%, трифторуксусная кислота) получали в виде белого твердого вещества.

[432] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 448,4 [M+1]<sup>+</sup>.

[433] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

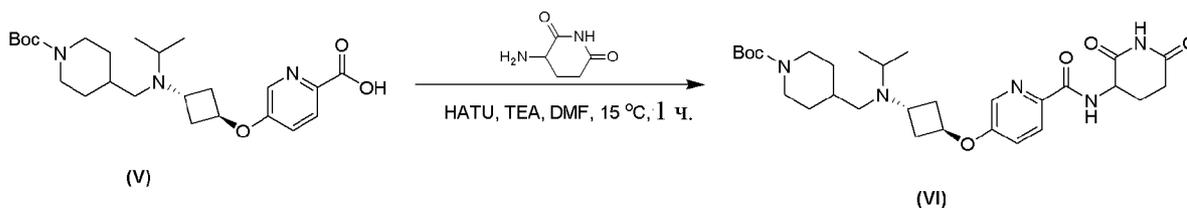
[434]  $\delta$ : 9,00 (s, 1H), 8,33 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,04 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,42 (dd,  $J=2,8, 8,8$  Гц, 1H), 4,99 (t,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,31-4,09 (m, 1H), 3,96 (d,  $J=10,0$  Гц, 2H), 3,63-3,49 (m, 1H),

3,13-3,01 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,82-2,63 (m, 3H), 2,61-2,53 (m, 1H), 1,90-1,68 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,27 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H), 1,19 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H), 1,12-1,01 (m, 2H).

[435] Химическая формула: C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 447,57.

[436] Общее число пиков, соответствующих атому Н, из данных Н ЯМР: 37.

[437] Стадия 6. Получение (VI), трет-бутил-4-[[[3-[[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-пиридил]окси]циклобутил]-изопропиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилата



[438] Раствор 5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилизопропиламино]циклобутокси]пиридин-2-карбоновой кислоты (180 мг, 0,32 ммоль, 1 экв., трифторуксусная кислота), триэтиламина (64 мг, 0,64 ммоль, 2 экв.) и гексафторфосфата орто-(7-азабензотриазол-1-ил)-*n, n, n', n'*-тетраметилуруния (182 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв.) в диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли раствор триэтиламина (64 мг, 0,64 ммоль, 2 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (79 мг, 0,48 ммоль, 1,5 экв., хлористоводородная кислота) в диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа. С помощью LCMS показали, что обнаружено необходимое соединение. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол=от 100/1 до 20/1). трет-Бутил-4-[[[3-[[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-пиридил]окси]циклобутил]-изопропиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (160 мг, 0,28 ммоль, выход 89%) получали в виде желтого масла.

[439] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 558,0 [M+1] +.

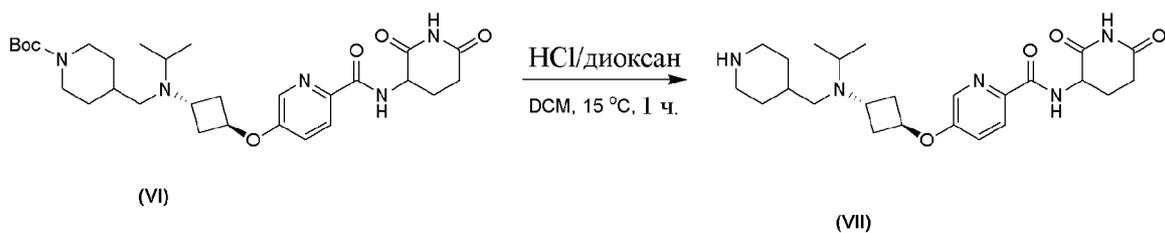
[440] 1H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d).

[441]  $\delta$ : 8,50 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 8,21-8,09 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,89-4,64 (m, 2H), 4,30-3,97 (m, 6H), 3,83-3,59 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 3H), 2,75-2,56 (m, 3H), 2,45-2,20 (m, 6H), 2,08-2,03 (m, 6H), 1,78 (d,  $J=12,4$  Гц, 2H), 1,55-1,41 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 10H), 1,30-1,24 (m, 6H), 0,97 (d,  $J=6,4$  Гц, 7H).

[442] Химическая формула: C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>, молекулярная масса: 557,68.

[443] Общее число пиков, соответствующих атому Н, из данных Н ЯМР: 43.

[444] Стадия 7. Получение (VII), N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[3-[изопропил(4-пиперидилметил)амино]циклобутокси]пиридин-2-карбоксамид

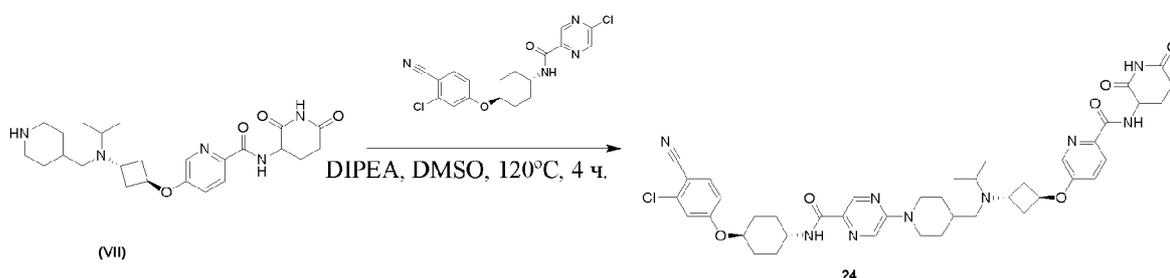


[445] К раствору трет-бутил-4-[[[3-[[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-пиридил]окси]циклобутил]изопропиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (4 М раствор в диоксане, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показали, что обнаружено необходимое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. N-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-5-[3-[изопропил(4-пиперидилметил)амино]циклобутокси]пиридин-2-карбоксамид (140 мг, неочищенное вещество, гидрохлорид) получали в виде серого твердого вещества.

[446] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 458,1 [M+1] +.

[447] Химическая формула: C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 457,57.

[448] Стадия 8. Получение соединения № 24, N-[4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]-5-[4-[[[3-[[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-пиридил]окси]циклобутил]изопропиламино]метил]-1-пиперидил]пиазин-2-карбоксамида



[449] Раствор N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[3-[изопропил(4-пиперидилметил)амино]циклобутокси]пиридин-2-карбоксамида (140 мг, 0,28 ммоль, 1 экв., гидрохлорид), 5-хлор-N-[4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]пиазин-2-карбоксамида (110 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) и диизопропилэтиламина (109 мг, 0,85 ммоль, 3 экв.) в диметилсульфоксиде (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 часов. С помощью LCMS показали, что обнаружено необходимое соединение. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: от 21% до 48%, 10 мин.). N-[4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил]-5-[4-[[[3-[[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-пиридил]окси]циклобутил]-изопропиламино]метил]-1-пиперидил]пиазин-2-карбоксамид (108 мг, 0,12 ммоль, выход 43%, чистота 99%, формиат) получали в виде грязно-белого

твёрдого вещества.

[450] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 812,2 [M+1] +.

[451] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

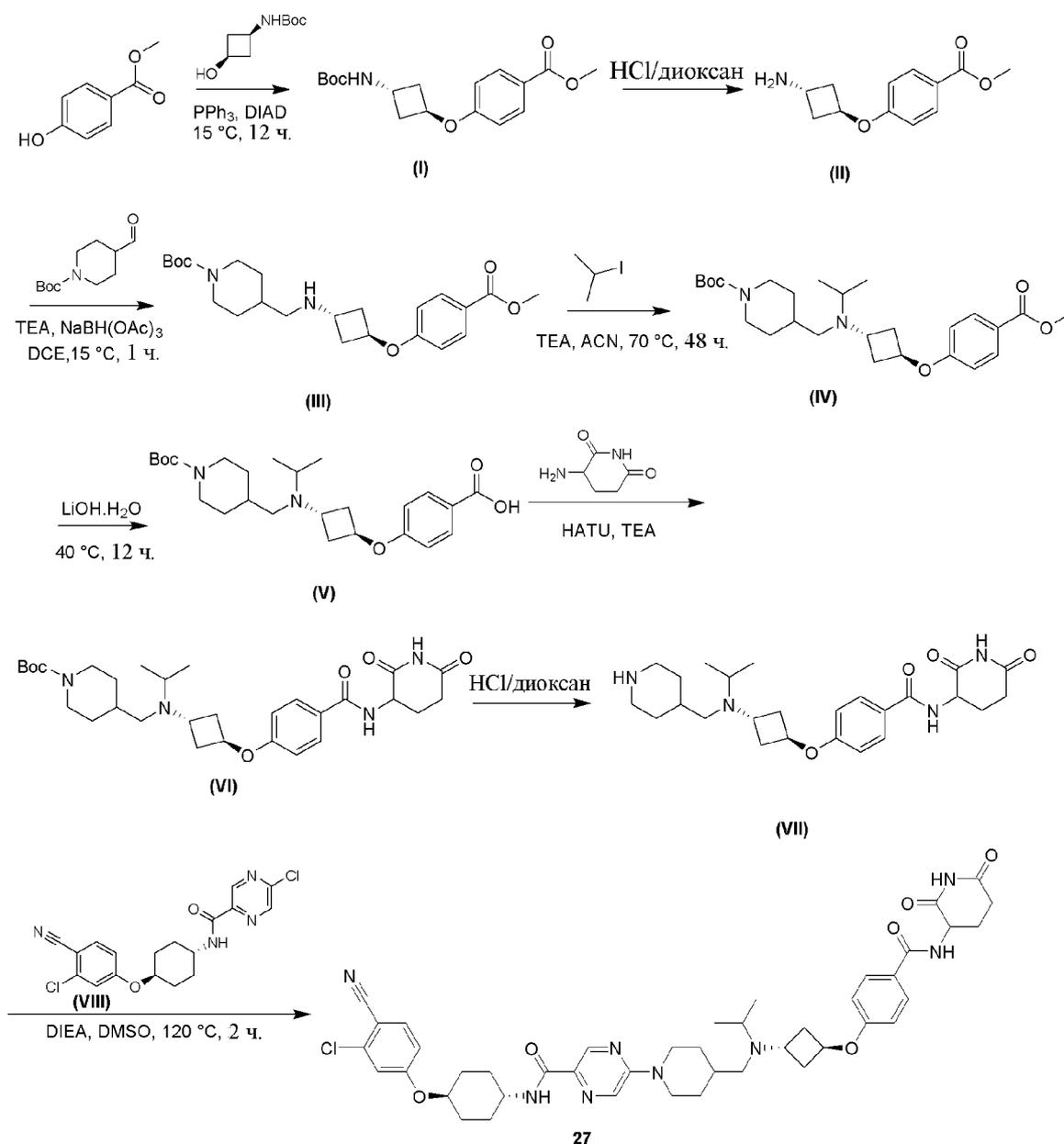
[452]  $\delta$ : 10,84 (s, 1H), 8,84 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,07-7,95 (m, 2H), 7,85 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,11 (dd,  $J=2,4, 8,8$  Гц, 1H), 4,90-4,68 (m, 2H), 4,59-4,37 (m, 3H), 3,90-3,58 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,53 (d,  $J=2,8$  Гц, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,30-1,95 (m, 9H), 1,92-1,79 (m, 4H), 1,73-1,42 (m, 5H), 1,05 (q,  $J=10,8$  Гц, 2H), 0,92 (d,  $J=6,4$  Гц, 6H).

[453] Химическая формула: C<sub>42</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>6</sub>, молекулярная масса: 812,36.

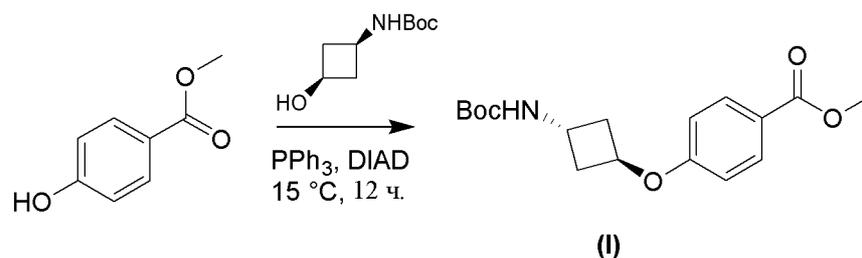
[454] Общее число пиков, соответствующих атому H, из данных <sup>1</sup>H ЯМР: 51.

[455] Пример 11. Синтез соединения 27

[456] Схема 7. Краткое описание синтеза соединения 27



[457] Стадия 1. Получение (I), метил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]бензоата

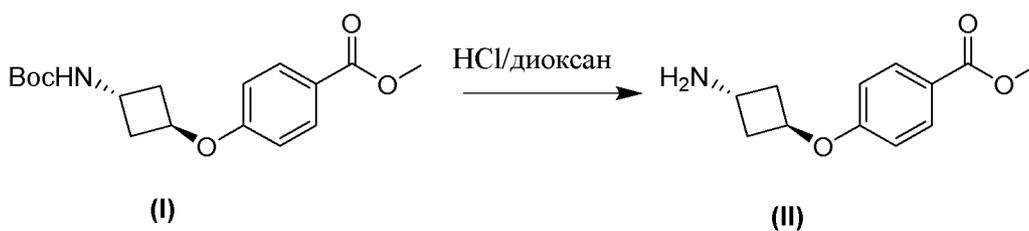


[458] К раствору метил-4-гидроксибензоата (2 г, 13,15 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-N-(3-гидроксициклобутил)карбамата (2,46 г, 13,15 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляли трифенилфосфин (4,14 г, 15,77 ммоль, 1,2 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (3,19 г, 15,77 ммоль, 3,07 мл, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов. При помощи LCMS обнаружили необходимое значение MS. Воду (100 мл) выливали в смесь и перемешивали в течение 1 минуты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 2), высушивали при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение, представляющее собой метил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]бензоат (6 г, неочищенное вещество), получали в виде желтого масла.

[459] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 266,0 [M-56+1] +.

[460] Химическая формула: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N, молекулярная масса: 321,37.

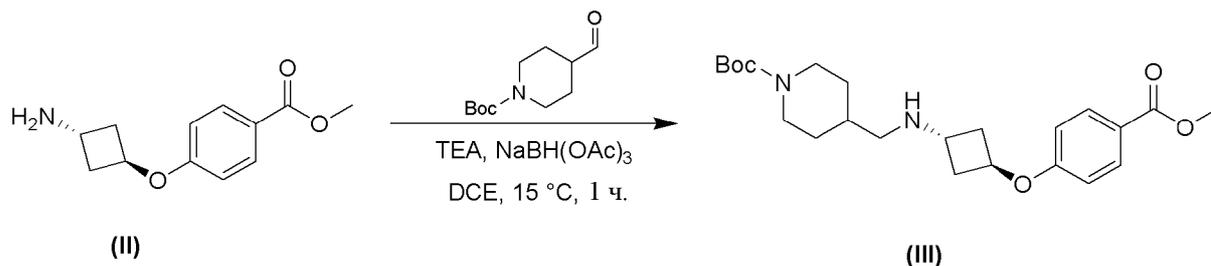
[461] Стадия 2. Получение (II), метил-4-(3-аминоциклобутокси)бензоата



[462] К раствору метил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]бензоата (6 г, 18,67 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (20 мл) добавляли смесь хлористоводородная кислота/диоксан (4 М, 93 мл, 20 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Тонкослойная хроматография (дихлорметан:метанол=20:1) указывала на то, что исходное вещество было полностью израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение, представляющее собой метил-4-(3-аминоциклобутокси)бензоат (2,5 г, 9,70 ммоль, выход 51%, гидрохлорид), получали в виде желтого твердого вещества.

[463] Стадия 3. Получение (III), трет-бутил-4-[[[3-(4-

метоксикарбонилфенокси)циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата

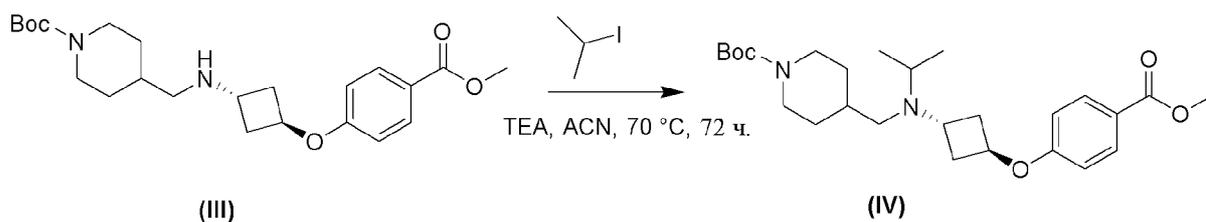


[464] К раствору метил-4-(3-аминоциклобутокси)бензоата (2,5 г, 9,70 ммоль, 1 экв., гидрохлорид) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (2,07 г, 9,70 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтано (30 мл) добавляли триэтиламин (1,96 г, 19,40 ммоль, 2 экв.), смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа. Затем триацетоксидборгидрид натрия (6,17 г, 29,10 ммоль, 3 экв.) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа. При помощи LCMS обнаружили необходимое значение MS. Воду (100 мл) выливали в смесь и перемешивали в течение 1 минуты. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 2), высушивали при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 30:1 до 10:1, дихлорметан:метанол=50:1). Соединение, представляющее собой трет-бутил-4-[[[3-(4-метоксикарбонилфенокси)циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (1,6 г, 3,82 ммоль, выход 39%), получали в виде белого твердого вещества.

[465] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 419,2 [M+1] +.

[466] Химическая формула: C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, молекулярная масса: 418,53.

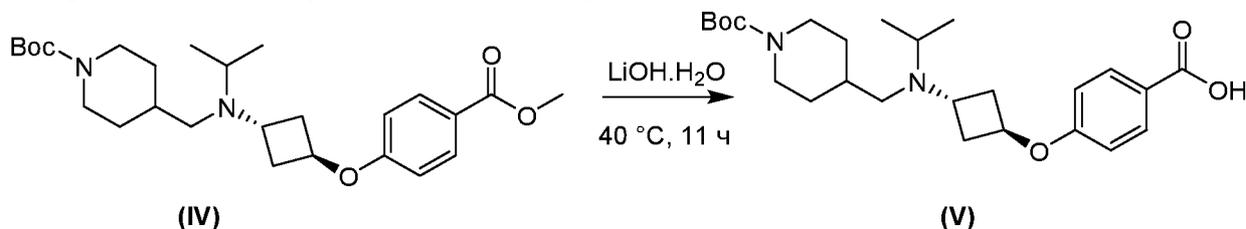
[467] Стадия 4. Получение (IV), трет-бутил-4-[[изопропил-3-(4-метоксикарбонилфенокси)циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата



[468] К раствору трет-бутил-4-[[[3-(4-метоксикарбонилфенокси)циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 0,95 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (5 мл) добавляли триэтиламин (483 мг, 4,78 ммоль, 5 экв.) и 2-йодпропан (1,62 г, 9,56 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 72 ч. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показали, что реагирующее вещество было израсходовано полностью и определили одно новое большое пятно (R<sub>f</sub>=0,65). Воду (100 мл) выливали в смесь и перемешивали в течение 1 минуты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 2), высушивали при помощи

безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 0:1). Соединение, представляющее собой трет-бутил-4-[[изопропил-[3-(4-метоксикарбонилфенокси)циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (325 мг, 0,70 ммоль, выход 36%), получали в виде коричневого твердого вещества.

[469] Стадия 5. Получение (V), 4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилизопропиламино]циклобутокси]бензойной кислоты

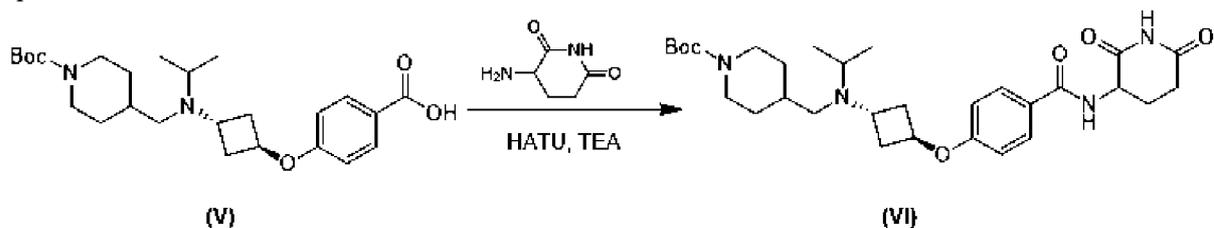


[470] К раствору трет-бутил-4-[[изопропил-[3-(4-метоксикарбонилфенокси)циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (650 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.) в метаноле (5 мл), тетрагидрофуране (5 мл) и воде (3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (236 мг, 5,64 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показали, что реагирующее вещество не было полностью израсходовано. Смесь перемешивали при 40°C в течение 10 часов. С помощью LCMS показывали завершение реакции, и можно было определять необходимое значение MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь регулировали до pH 5 при помощи хлористоводородной кислоты (1 М). Воду (50 мл) выливали в смесь и перемешивали в течение 1 минуты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл x 2), высушивали при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение, представляющее собой 4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилизопропиламино]циклобутокси]бензойную кислоту (500 мг, 1,12 ммоль, выход 79%), получали в виде коричневого твердого вещества.

[471] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 447,2 [M+1] +.

[472] Химическая формула: C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, молекулярная масса: 446,58.

[473] Стадия 6. Получение (VI), трет-бутил-4-[[[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]фенокси]циклобутил]-изопропиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилата



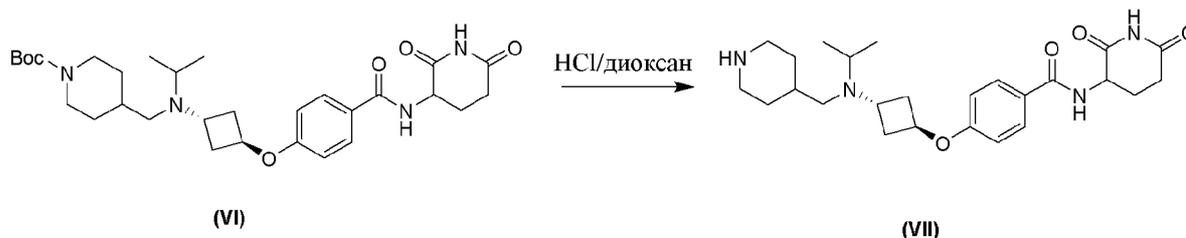
[474] К раствору 4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилизопропиламино]циклобутокси]бензойной кислоты (500 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли гексафторфосфат орто-(7-

азабензотриазол-1-ил)-п, п, п',п'-тетраметилурония (638 мг, 1,68 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (339 мг, 3,36 ммоль, 3 экв.). Затем 3-аминопиперидин-2,6-дион (184 мг, 1,12 ммоль, 1 экв., гидрохлорид) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. При помощи LCMS обнаружили необходимое значение MS. Воду (100 мл) выливали в смесь и перемешивали в течение 1 минуты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 2), высушивали при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1). Соединение, представляющее собой трет-бутил-4-[[[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]фенокси]циклобутил]изопропиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,17 ммоль, выход 16%), получали в виде желтого масла.

[475] LCMS: MS (ESI)  $m/z$ : 557.3 [M+1] +

[476] Химическая формула: C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, молекулярная масса: 556,69.

[477] Стадия 7. Получение (VII), N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[3-[изопропил(4-пиперидилметил)амино]циклобутокси]бензамида

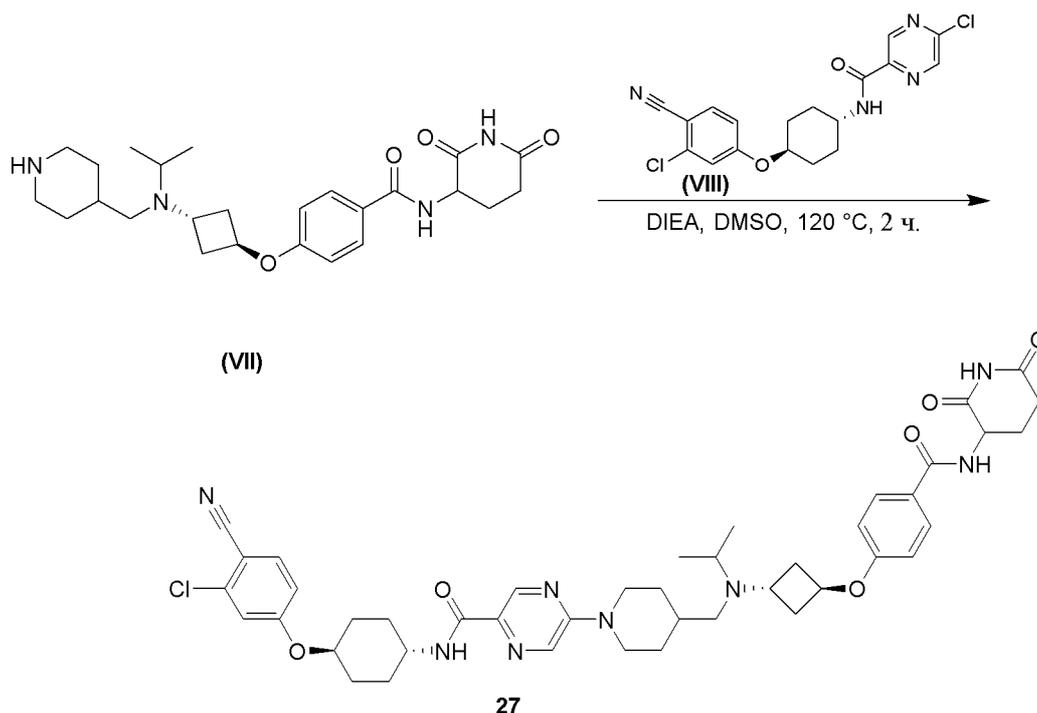


[478] К раствору трет-бутил-4-[[[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]фенокси]циклобутил]изопропиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (2 мл) добавляли смесь хлористоводородная кислота/диоксан (4 М, 4 мл, 89,07 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. При помощи LCMS обнаружили необходимое значение MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение, представляющее собой N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[3-[изопропил(4-пиперидилметил)амино]циклобутокси]бензамид (70 мг, 0,14 ммоль, выход 79%, гидрохлорид), получали в виде коричневого твердого вещества.

[479] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 457,4 [M+1] +.

[480] Химическая формула: C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 456,27.

[481] Стадия 8. Получение соединения 27, N-[4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]-6-[4-[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-пиперидил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]пиридазин-3-карбоксамид



[482] К раствору N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[3-[изопропил(4-пиперидилметил)амино]циклобутокси]бензамида (70 мг, 0,14 ммоль, 1 экв., гидрохлорид) и (VIII), 5-хлор-N-[4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил]пиразин-2-карбоксамид (55 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (110 мг, 0,85 ммоль, 6 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. При помощи LCMS обнаружили необходимое значение MS. Воду (50 мл) выливали в смесь и перемешивали в течение 1 минуты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл x 2), высушивали при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: от 14% до 44%, 10 мин.). Соединение, представляющее собой N-[4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил]-5-[4-[[[3-(4-(2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]феноксид)циклобутил]изопропиламино]метил]-1-пиперидил]пиразин-2-карбоксамид (34,4 мг, 0,03 ммоль, выход 27%, чистота 98%, формиат), получали в виде желтого твердого вещества.

[483] LCMS: MS (ESI) *масса/заряд*: 811,3 [M+1] +.

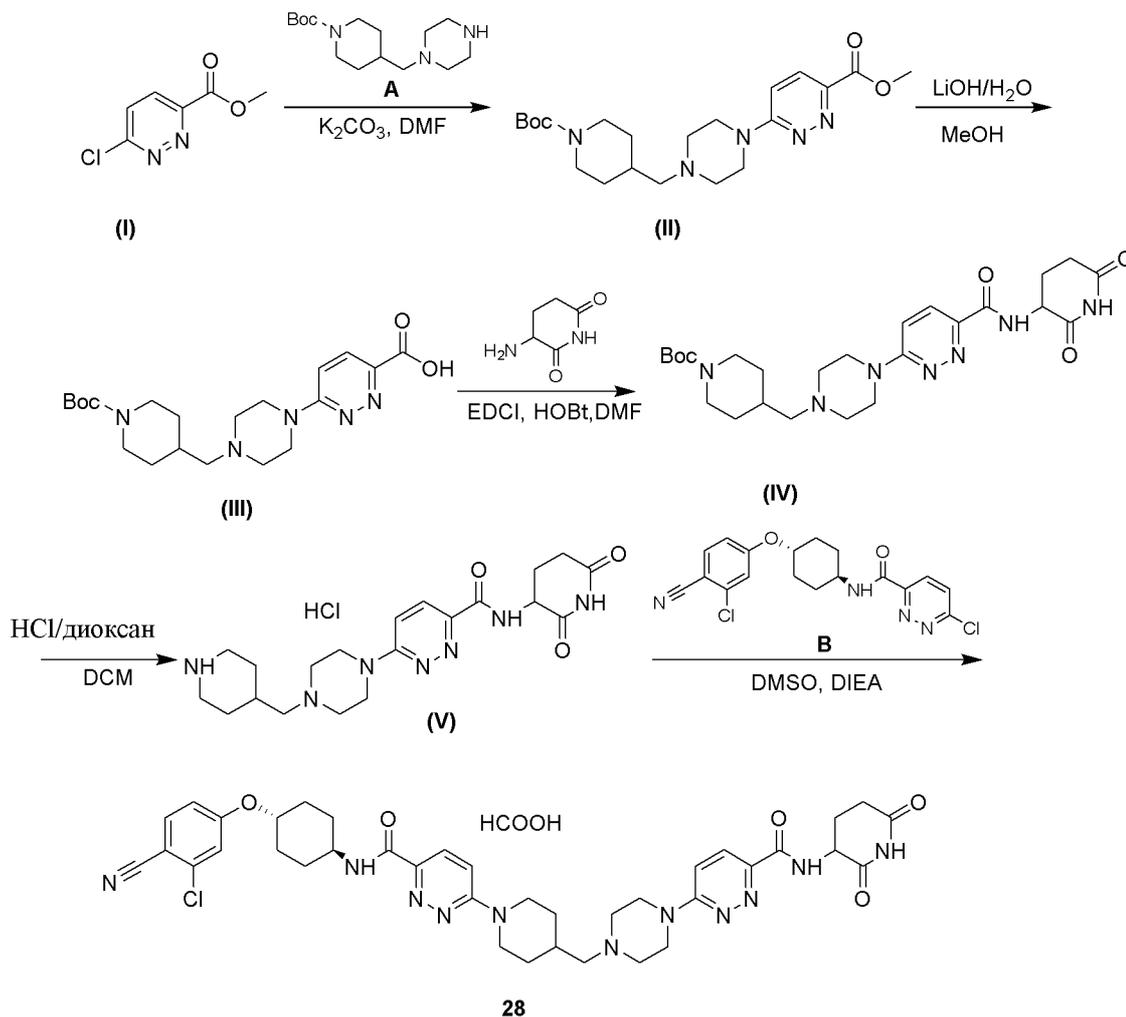
[484] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

[485]  $\delta$ : 10,82 (s, 1H), 8,62-8,54 (m, 2H), 8,23 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 8,04 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,89-7,75 (m, 3H), 7,36 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,12 (dd,  $J=2,4, 8,8$  Гц, 1H), 6,88 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,79-4,68 (m, 2H), 4,49 (d,  $J=12,4$  Гц, 3H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,01-2,86 (m, 3H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,38 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 2,25 (d,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,21-2,03 (m, 6H), 1,96 (dd,  $J=4,0, 8,8$  Гц, 1H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,76-1,41 (m, 5H), 1,13-0,98 (m, 2H), 0,92 (d,  $J=6,4$  Гц, 6H).

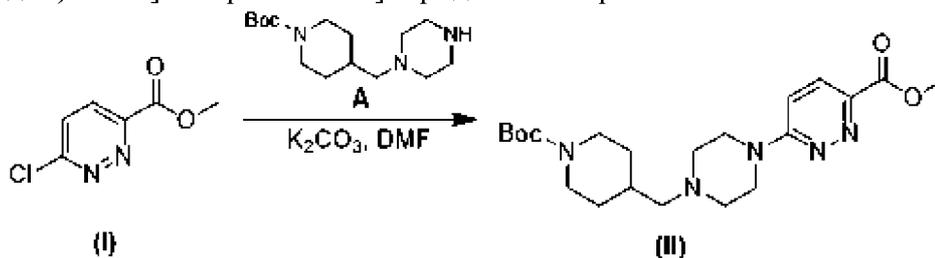
[486] Химическая формула: C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>ClO<sub>6</sub>N<sub>8</sub>, молекулярная масса: 810,36.

[487] Пример 12. Синтез соединения 28

[488] Схема 8. Краткое описание синтеза соединения 28



[489] Стадия 1. Получение (II), метил-6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пиперазин-1-ил]пиридазин-3-карбоксилата



[490] К раствору (I), метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилата (500,00 мг, 2,90 ммоль, 1,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (6 мл) добавляли карбонат калия (1,00 г, 7,24 ммоль, 2,50 экв.) и трет-бутил-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилат (A, 903,26 мг, 3,19 ммоль, 1,10 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. С помощью LCMS обнаружили необходимое значение MS и то, что метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат был израсходован полностью. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным

раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли с применением раствора петролейный эфир:этилацетат (5:1, 12 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Затем раствор суспензии фильтровали и осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением метил-6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пиперазин-1-ил]пиридазин-3-карбоксилата (880,00 мг, 2,10 ммоль, выход 72%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

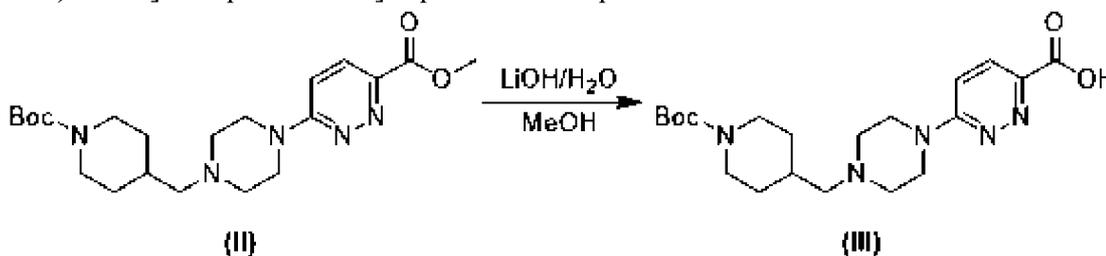
[491] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 420,2 [M+1] +.

[492] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>).

[493] δ: 7,88 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,85 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,04-4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,75-3,84 (m, 4H), 2,71 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,53 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,23 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,76 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,65-1,71 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,04-1,16 (m, 2H).

[494] Химическая формула: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 419,52.

[495] Стадия 2. Получение (III), 6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пиперазин-1-ил]пиридазин-3-карбоновой кислоты



[496] К раствору метил-6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пиперазин-1-ил]пиридазин-3-карбоксилата (880,00 мг, 2,10 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (10 мл) и воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (264,07 мг, 6,29 ммоль, 3,00 экв.) при 15°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2,5 ч. С помощью LCMS (EW10815-22-P1A) обнаружили необходимое значение MS и то, что метил-6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пиперазин-1-ил]пиридазин-3-карбоксилат был израсходован полностью. Смесь концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли с применением воды (10 мл) и регулировали pH до 3 при помощи раствора хлористоводородной кислоты (1 M). Затем раствор суспензии фильтровали. Осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением 6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пиперазин-1-ил]пиридазин-3-карбоновой кислоты (760,00 мг, 1,87 ммоль, выход 89%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[497] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 406,1 [M+1] +.

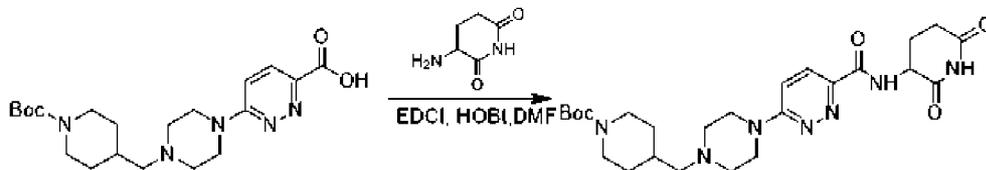
[498] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

[499] δ: 11,30 (br s, 1H), 7,92 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,57 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,91 (d, J=11,6 Гц, 2H), 3,75 (t, J=12,0 Гц, 2H), 3,60 (d, J=11,2 Гц, 2H), 3,10 (s, 2H), 3,01 (d, J=5,2 Гц, 2H), 2,70-2,87 (m, 2H), 2,04 (d, J=10,4 Гц, 1H), 1,87 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,39

(s, 9H), 1,00-1,15 (m, 2H).

[500] Химическая формула: C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 405,49.

[501] Стадия 3. Получение (IV), трет-бутил-4-[[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]пиридазин-3-ил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата



[502]

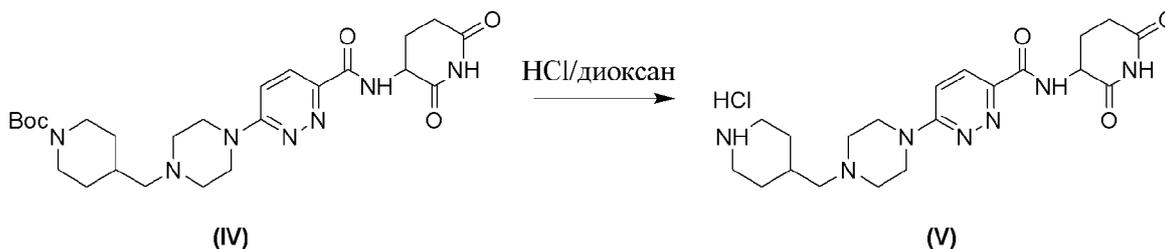
(III)

(IV)

[503] К раствору 6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пиперазин-1-ил]пиридазин-3-карбоновой кислоты (200,00 мг, 493,23 мкмоль, 1,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидроксibenзотриазол (86,64 мг, 641,20 мкмоль, 1,30 экв.), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (122,92 мг, 641,20 мкмоль, 1,30 экв.), диизопропилэтиламин (254,99 мг, 1,97 ммоль, 343,65 мкл, 4,00 экв.), гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (97,42 мг, 591,88 мкмоль, 1,20 экв.) при 15°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. LCMS (EW10815-25-P1C2) показала завершение реакции. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол=10:1) с получением трет-бутил-4-[[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]пиридазин-3-ил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (200,00 мг, 387,89 мкмоль, выход 79%) в виде светло-желтого масла.

[504] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 516,3 [M+1] +.

[505] Стадия 4. Получение (V), N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-6-[4-(4-пиперидилметил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-карбоксамида



(IV)

(V)

[506] К раствору трет-бутил-4-[[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]пиридазин-3-ил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (200,00 мг, 387,89 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (2 мл) добавляли смесь гидрохлорид/диоксан (4 М, 2 мл, 20,62 экв.) при 15°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Тонкослойная хроматография (дихлорметан:метанол=10:1) показала, что трет-бутил-4-[[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]пиридазин-3-ил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилат был израсходован полностью и обнаружили основную

точку. Смесь концентрировали под вакуумом с получением N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-6-[4-(4-пиперидилметил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-карбоксамид (160,00 мг, 354,02 мкмоль, выход 91%, гидроклоридная соль) в виде светло-желтого твердого вещества, которое подтверждали с помощью LCMS (EW10815-27-P1C2) и ЯМР.

[507] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 434,3 [M+19] +.

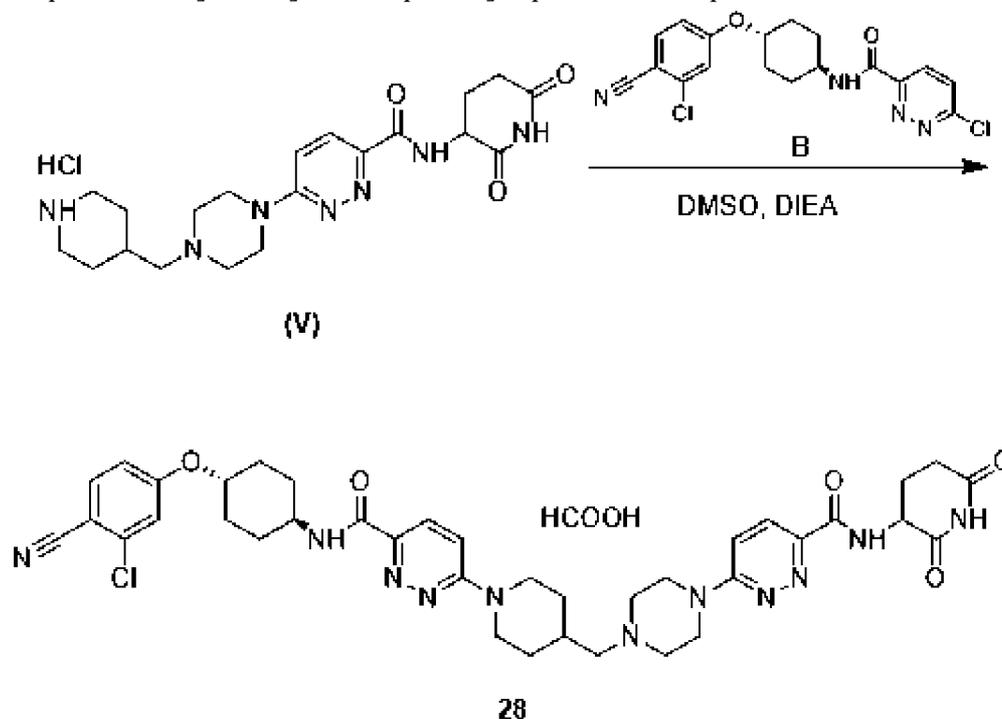
[508]  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

[509]  $\delta$ : 11,40 (br s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,16 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 8,86-9,08 (m, 1H), 7,97 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,81-4,87 (m, 2H), 4,58 (d, J=13,6 Гц, 2H), 3,75 (t, J=12,4 Гц, 2H), 3,64 (d, J=11,6 Гц, 2H), 3,25 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,02-3,18 (m, 4H), 2,76-2,87 (m, 3H), 2,14-2,29 (m, 2H), 1,94-2,09 (m, 3H), 1,40-1,55 (m, 2H).

[510] Химическая формула: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, молекулярная масса: 415,19.

[511] Общее число пиков, соответствующих атому H, из данных  $^1\text{H}$  ЯМР: 30.

[512] Стадия 5. Получение соединения 28, N-[4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]-6-[4-[[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]пиридазин-3-ил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]пиридазин-3-карбоксамид



[513] К раствору N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-6-[4-(4-пиперидилметил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-карбоксамид (100,00 мг, 221,26 мкмоль, 1,00 экв., гидроклоридная соль) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (114,39 мг, 885,06 мкмоль, 154,16 мкл, 4,00 экв.) и 6-хлор-N-[4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]пиридазин-3-карбоксамид (B, 100,00 мг, 255,59 мкмоль, 1,16 экв.) при 100°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. С помощью LCMS показывали завершение реакции. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: от 18% до 48%, 10 мин.) с получением N-[4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]-6-[4-[[4-[6-[(2,6-

диоксо-3-пиперидил]карбамоил]пиридазин-3-ил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]пиридазин-3-карбоксамид (25,70 мг, 31,17 мкмоль, выход 14%, чистота 99%, формиат) в виде коричневого твердого вещества, которое подтверждали с помощью <sup>1</sup>H ЯМР и QC-LCMS.

[514] QC-LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 770,2 [M+1]<sup>+</sup>.

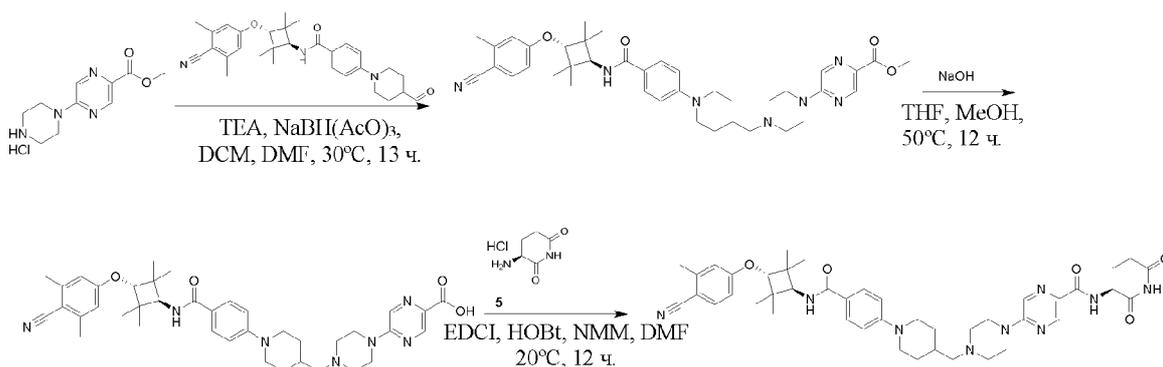
[515] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

[516] δ: 10,83 (br s, 1H), 9,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (dd, J=9,6, 4,0 Гц, 2H), 7,80 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,13 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,71-4,89 (m, 1H), 4,45-4,59 (m, 3H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 4H), 3,44-3,58 (m, 4H), 2,97-3,10 (m, 2H), 2,73-2,86 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 3H), 2,11 (d, J=9,6 Гц, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 5H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,07-1,21 (m, 2H).

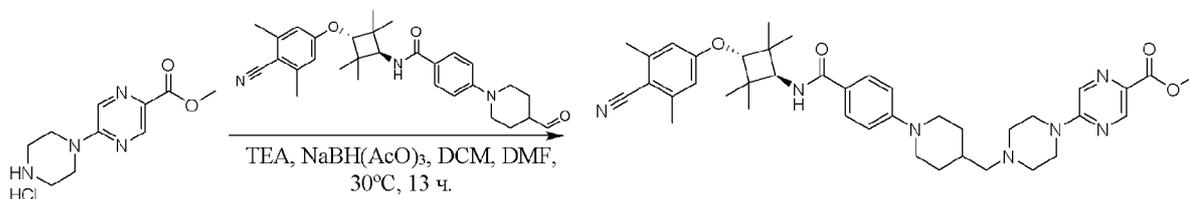
[517] Химическая формула: C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>11</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 770,28.

[518] Пример 13. Синтез 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид (соединения 33)

[519] Схема 8. Краткое описание синтеза соединения 33



[520] Стадия 1. Получение метил-5-(4-((1-(4-(((1г,3г)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил]фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксилата



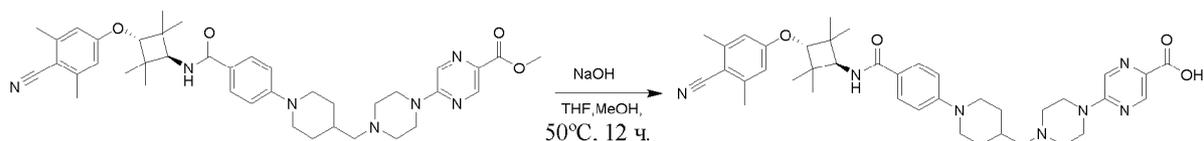
[521] К раствору метил-5-пиперазин-1-илпиридин-2-карбоксилата (159 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв., хлористоводородная кислота) в дихлорметане (2 мл) и диметилформамиде (1 мл) добавляли триэтиламин (62 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (36 мг, 0,615 ммоль, 1,00 экв.) и N-[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-формил-1-пиперидил)бензамид (300 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при

30°C в течение 12 ч. Затем к смеси добавляли ацетат борогидрида натрия (260 мг, 1,23 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge C18, 150 \* 50 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: от 58% до 88%, 11,5 мин.) с получением метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиразин-2-карбоксилата (300 мг, 0,43 ммоль, выход 70%) в виде желтого твердого вещества.

[522] MS (ESI) масса/заряд: 694,4 [M+1] +.

[523] Химическая формула: C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 693,88.

[524] Стадия 2. Получение 5-(4-((1-(4-(((1г,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты

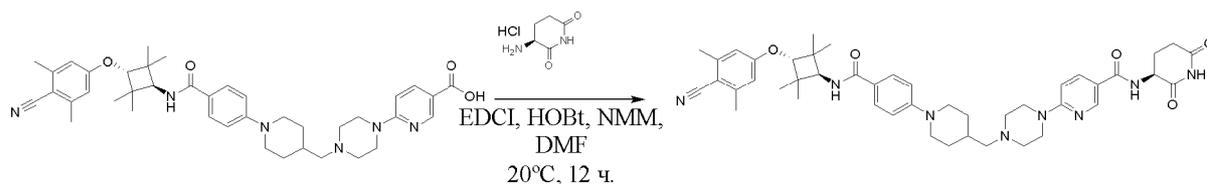


[525] К раствору метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиразин-2-карбоксилата (300 мг, 0,43 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл), метаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид натрия (138 мг, 3,46 ммоль, 8,00 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь регулировали при помощи разбавленной хлористоводородной кислоты (4 М) до pH=5 и фильтровали с получением белого твердого вещества. Белое твердое вещество дополнительно очищали при помощи препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge C18, 150 \* 50 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: от 33% до 63%, 11,5 мин.) с получением 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиразин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,27 ммоль, выход 64%, хлористоводородная кислота) в виде белого твердого вещества.

[526] MS (ESI) m/z: 678.4 [M-1] +.

[527] Химическая формула: C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 679,85.

[528] Стадия 3. Получение 5-(4-((1-(4-(((1г,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид, соединения 33



[529] К раствору 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиразин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв., хлористоводородная кислота) в диметилформамиде (2 мл) добавляли 4-метилморфолин (74 мг, 0,73 ммоль, 5,00 экв.), гидроксibenзотриазол (23 мг, 0,17 ммоль, 1,20 экв.), гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-амин (33 мг, 0,17 ммоль, 1,20 экв.) и (3S)-3-аминопиперидин-2,6-дион (36 мг, 0,22 ммоль, 1,50 экв., хлористоводородная кислота). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли дихлорметан (20 мл) и воду (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи препаративной HPLC (колонка: Shim-pack C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: от 25% до 55%, 10 мин.) с получением 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]пиразин-2-карбоксамид (52,7 мг, 62,41 мкмоль, выход 42,43%, чистота 99%, формиатная соль) в виде белого твердого вещества.

[530] MS (ESI) масса/заряд: 790,5 [M+1] +.

[531] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

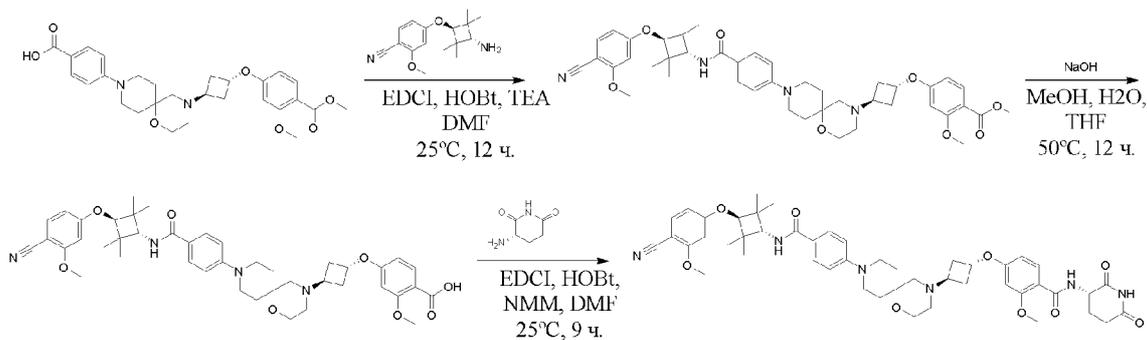
[532] δ: 10,86 (s, 1H), 8,70-8,59 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,97 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,81-4,68 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,87 (br d, J=13,2 Гц, 2H), 3,73 (br s, 5H), 2,87-2,73 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 4H), 2,44 (s, 6H), 2,25-2,17 (m, 3H), 1,99 (br d, J=12,4 Гц, 1H), 1,83 (br d, J=11,6 Гц, 3H), 1,23 (s, 8H), 1,13 (s, 6H).

[533] Химическая формула: C<sub>44</sub>H<sub>55</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 789,96.

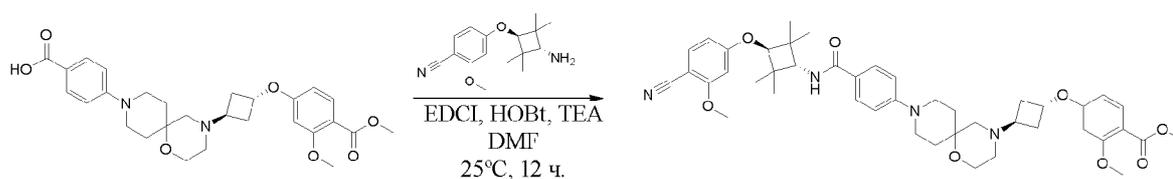
[534] Общее число пиков, соответствующих атому H, из данных <sup>1</sup>H ЯМР: 55.

[535] Пример 14. Синтез 4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутоксид]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-2-метоксибензамида (соединения 34)

[536] Схема 9. Краткое описание синтеза соединения 34



[537] Стадия 1. Получение метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензоата

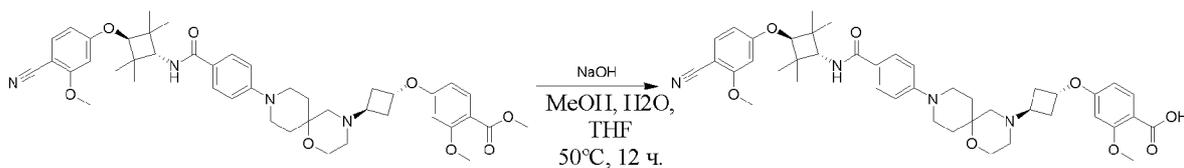


[538] К смеси 4-[4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонилфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил]бензойной кислоты (250 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (248 мг, 2,45 ммоль, 0,34 мл, 5,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (4 мл) добавляли гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-амина (113 мг, 0,59 ммоль, 1,20 экв.), гидроксibenзотриазол (79 мг, 0,59 ммоль, 1,20 экв.) и 4-(3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)-2-метоксибензонитрил (134 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв., хлористоводородная кислота). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. LCMS показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18, 150 \* 40 мм \* 15 мкм, условие: вода (0,225% FA)-ACN) с получением метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензоата (180 мг, 0,23 ммоль, выход 48%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[539] MS (ESI) масса/заряд: 767,6 [M+1] +.

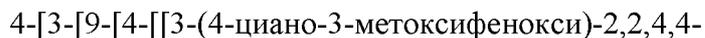
[540] Химическая формула: C<sub>44</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, молекулярная масса: 766,92.

[541] Стадия 2. Получение 4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензойной кислоты



[542] К смеси метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-

тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензоата (180 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (2 мл), воде (2 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) добавляли гидроксид натрия (47 мг, 1,17 ммоль, 5,00 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. LCMS показала завершение реакции. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток регулировали до pH=6 при помощи хлористоводородной кислоты (1 М). Затем смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением



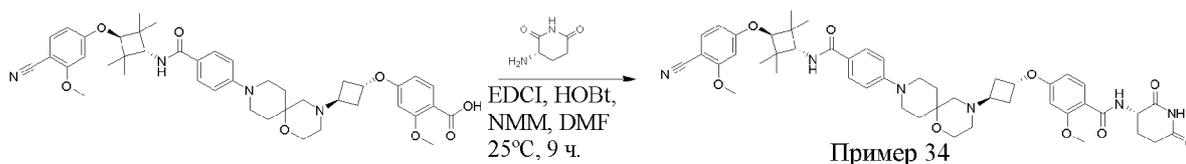
тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензойной кислоты (160 мг, 0,21 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

[543] MS (ESI) m/z: 753.2 [M+1] +.

[544] Химическая формула: C<sub>43</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, молекулярная масса: 752,89.

[545] Стадия 3. Получение 4-[3-[9-[4-[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-2-метоксибензамида, соединения 34

[546]



[547] К раствору 4-[3-[9-[4-[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензойной кислоты (160 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (4 мл) добавляли 4-метилморфолин (107 мг, 1,06 ммоль, 0,12 мл, 5,00 экв.), гидроксibenзотриазол (34 мг, 0,26 ммоль, 1,20 экв.), гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-амина (49 мг, 0,26 ммоль, 1,20 экв.) и (3S)-3-аминопиперидин-2,6-дион (70 мг, 0,43 ммоль, 2 экв., хлористоводородная кислота). Смесь перемешивали при 25°C в течение 9 ч. LCMS показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18, 150 \* 40 мм \* 15 мкм, условие: вода (0,225% FA)-ACN) с получением 4-[3-[9-[4-[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-2-метоксибензамида (130,0 мг, 0,15 ммоль, выход 70%, чистота 99%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[548] MS (ESI) масса/заряд: 863,3 [M+1] +.

[549] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

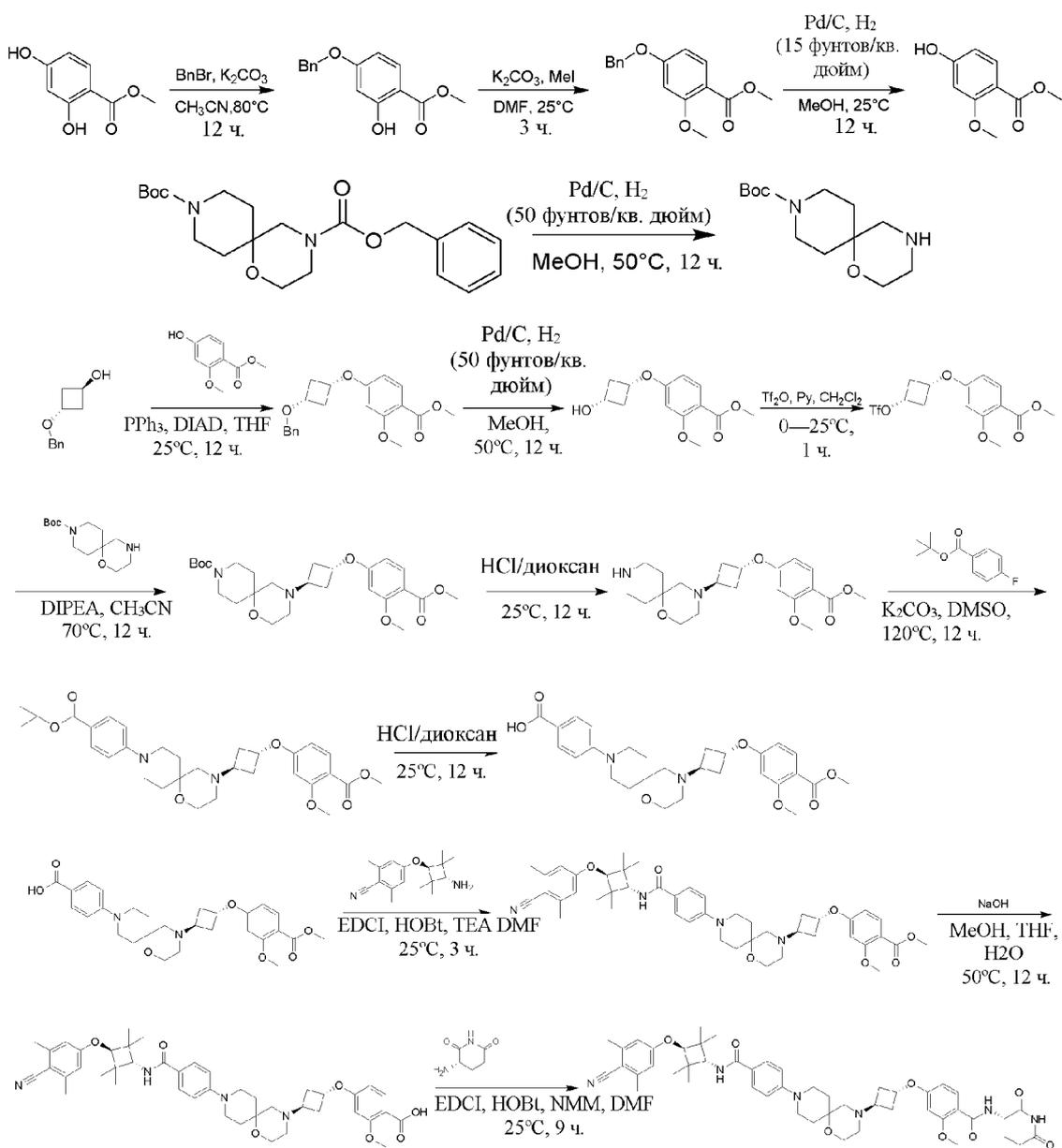
[550] δ: 10,88 (s, 1H), 8,48 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,57-6,49 (m, 3H), 4,92-4,80 (m, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H),

3,91 (s, 6H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 3H), 2,95-2,70 (m, 3H), 2,43-2,37 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 6H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,15 (s, 6H).

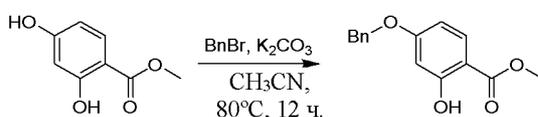
[551] Химическая формула: C<sub>48</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>, молекулярная масса: 863,01.

[552] Пример 15. Синтез 4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-2-метоксибензида (соединения 35)

[553] Схема 10. Краткое описание синтеза соединения 35



[554] Стадия 1. Получение метил-4-бензилокси-2-гидроксибензоата



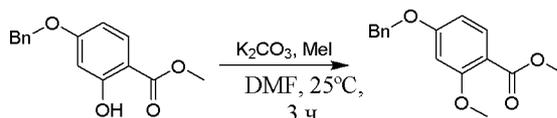
[555] К раствору метил-2,4-дигидроксибензоата (1,00 г, 5,95 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (1,64 г, 11,89 ммоль, 2,00 экв.) в ацетонитриле (20 мл) добавляли бензилбромид (1,02 г, 5,95 ммоль, 0,7 мл, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. в атмосфере азота. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт растирали в порошок со смесью (петролейный эфир:этилацетат=25:1, 20 мл) при 25°C в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре собирали и высушивали при пониженном давлении с получением метил-4-бензилокси-2-гидроксибензоата (1,00 г, 3,87 ммоль, выход 65%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[556] MS (ESI) масса/заряд: 259,1 [M+1] +.

[557] Н ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=10,98 (brs, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50-7,34 (m, 5H), 6,59-6,52 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

[558] Химическая формула: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 258,27.

[559] Стадия 2. Получение метил-4-бензилокси-2-метоксибензоата



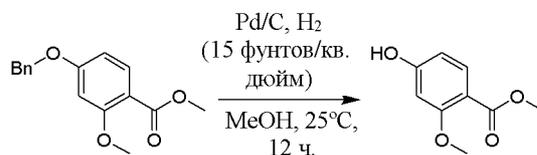
[560] К смеси метил-4-бензилокси-2-гидроксибензоата (1,00 г, 3,87 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (1,61 г, 11,62 ммоль, 3,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли метилиодид (1,28 г, 9,02 ммоль, 0,56 мл, 2,33 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. LCMS показала завершение реакции. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл x 3) и промывали водой (50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали в порошок со смесью (петролейный эфир:этилацетат=10:1, 20 мл) при 25°C в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре собирали и высушивали при пониженном давлении с получением метил-4-бензилокси-2-метоксибензоата (0,80 г, 2,94 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

[561] MS (ESI) масса/заряд: 273,1 [M+1] +.

[562] Н ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,88 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,50-7,33 (m, 5H), 6,61-6,50 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,87-3,82 (m, 6H).

[563] Химическая формула: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 272,30.

[564] Стадия 3. Получение метил-4-гидрокси-2-метоксибензоата

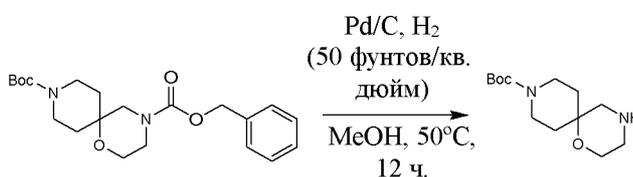


[565] К раствору метил-4-бензилокси-2-метоксибензоата (0,80 г, 2,94 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли палладированный уголь (10%, 0,30 г) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и 3 раза продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение 12 ч. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали завершение реакции. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-гидрокси-2-метоксибензоата (0,51 г, 2,82 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[566] Химическая формула: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 182,17.

[567] Н ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,52-6,48 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

[568] Стадия 4. Получение *трет*-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата

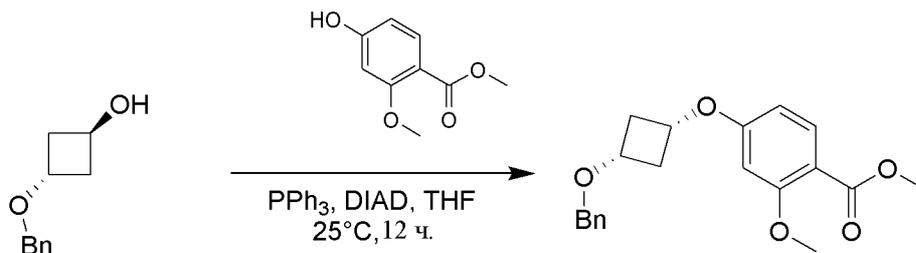


[569] К смеси 4-бензил-9-трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4,9-дикарбоксилата (2,00 г, 5,12 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли палладированный уголь (0,40 г, чистота 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и 3 раза продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) при 50°C в течение 12 ч. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что реакция завершилась. Затем реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (1,10 г, 4,29 ммоль, выход 84%) в виде светло-желтого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[570] Химическая формула: C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, молекулярная масса: 256,34.

[571] Н ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=3,62-3,40 (m, 6H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,22 (m, 2H).

[572] Стадия 5. Получение метил-4-(3-бензилоксициклобутокси)-2-метоксибензоата



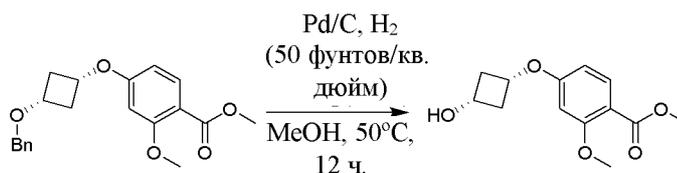
[573] К раствору метил-4-гидрокси-2-метоксибензоата (1,40 г, 7,69 ммоль, 1,00 экв.), 3-бензилоксициклобутанола (1,51 г, 8,45 ммоль, 1,10 экв.) и трифенилфосфина (3,02 г, 11,53

ммоль, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (1,86 г, 9,22 ммоль, 1,79 мл, 1,20 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. в атмосфере азота. LCMS показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 5/1) с получением метил-4-(3-бензилоксициклобутокси)-2-метоксибензоата (2,00 г, 5,84 ммоль, выход 76%) в виде желтого масла.

[574] Химическая формула: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 342,39.

[575] LCMS: MS (ESI) m/z: 343.2 [M+1]<sup>+</sup>.

[576] Стадия 6. Получение метил-4-(3-гидроксициклобутокси)-2-метоксибензоата

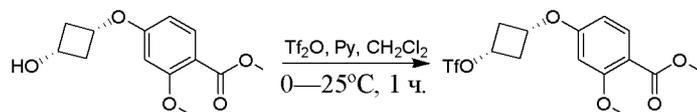


[577] К смеси метил-4-(3-бензилоксициклобутокси)-2-метоксибензоата (5,00 г, 14,60 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (50 мл) добавляли палладированный уголь (0,50 г, чистота 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и 3 раза продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) при 50°C в течение 12 ч. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали завершение реакции. Затем реакцию смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-(3-гидроксициклобутокси)-2-метоксибензоата (2,70 г, 10,70 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

[578] Н ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,43 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,37 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,33-4,10 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,61 (brs, 1H).

[579] Химическая формула: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 252,26.

[580] Стадия 7. Получение метил-2-метокси-4-[3-(трифторметилсульфонилокси)циклобутокси]бензоата



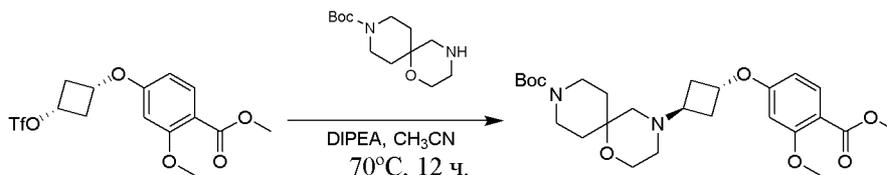
[581] К смеси метил-4-(3-гидроксициклобутокси)-2-метоксибензоата (2,50 г, 9,91 ммоль, 1,00 экв.) и пиридина (1,57 г, 19,82 ммоль, 1,60 мл, 2,00 экв.) в дихлорметане (50 мл) добавляли ангидрид трифторметана (3,36 г, 11,89 ммоль, 1,96 мл, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали завершение реакции. К смеси добавляли воду (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением метил-2-метокси-4-[3-(трифторметилсульфонилокси)циклобутокси]бензоата (3,00 г, 7,81 ммоль, выход 79%) в виде желтого твердого вещества.

[582] Н ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=7,70 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,54 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,49 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,24-5,21 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H).

[583] Химическая формула: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S, молекулярная масса: 384,32.

[584] Стадия 8. Получение трет-бутил-4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонилфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата



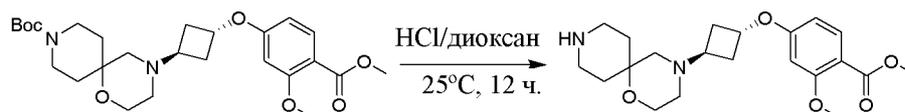
[585] К раствору трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (1,00 г, 3,90 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (30 мл) добавляли метил-2-метокси-4-[3-(трифторметилсульфонилокси)циклобутокси]бензоат (1,50 г, 3,90 ммоль, 1,00 экв.) и диизопропилэтиламин (2,52 г, 19,51 ммоль, 3,40 мл, 5,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. LCMS показала завершение реакции. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением трет-бутил-4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонилфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (1,50 г, 3,06 ммоль, выход 78%) в виде желтого масла.

[586] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 491,4 [M+1] +.

[587] Н ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=7,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,52 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,54 (m, 4H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 3H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

[588] Химическая формула: C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, молекулярная масса: 490,59.

[589] Стадия 9. Получение метил-2-метокси-4-[3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)циклобутокси]бензоата



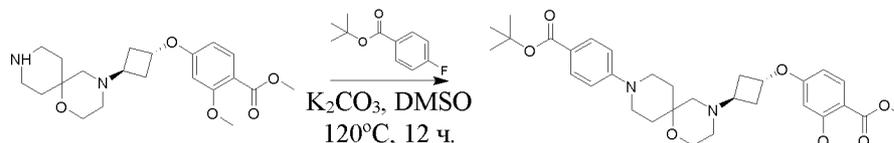
[590] К смеси трет-бутил-4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонилфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (1,50 г, 3,06 ммоль, 1,00 экв.) добавляли смесь хлороводород/диоксан (4 М, 25 мл, 32,71 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. LCMS показала завершение реакции. Затем реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-метокси-4-[3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)циклобутокси]бензоата (1,30 г, 3,04 ммоль, выход 99%, хлороводород) в виде светло-желтого твердого вещества.

[591] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 391,3 [M+1] +.

[592] Химическая формула: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 390,47.

[593] Стадия 10. Получение метил-4-[3-[9-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензоата



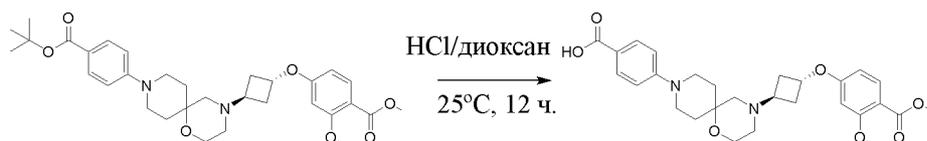
[594] К смеси метил-2-метокси-4-[3-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)циклобутокси]бензоата (1,30 г, 3,04 ммоль, 1,00 экв., хлороводород) в диметилсульфоксиде (40 мл) добавляли карбонат калия (2,10 г, 15,22 ммоль, 5,00 экв.) и трет-бутил-4-фторбензоат (0,90 г, 4,57 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. LCMS показала завершение реакционной смеси. К раствору добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18, 250 \* 80 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: от 26% до 56%, 19 мин.) с получением метил-4-[3-[9-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензоата (0,55 г, 970,56 мкмоль, выход 32%) в виде желтого масла.

[595] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 567,5 [M+1] +.

[596] Н ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=7,88 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,84 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,43 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,33 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,34-3,22 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 6H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,59 (s, 9H).

[597] Химическая формула: C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, молекулярная масса: 566,69.

[598] Стадия 11. Получение метил-4-[3-[9-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензоата



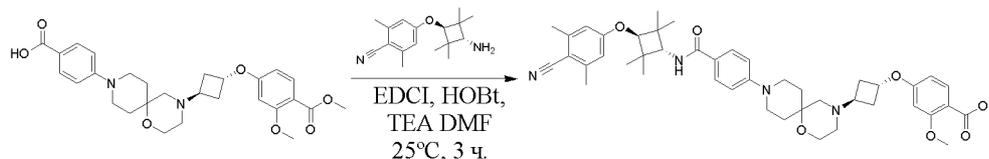
[599] К соединению метил-4-[3-[9-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензоата (550 мг, 0,97 ммоль, 1,00 экв.) добавляли смесь хлороводород/диоксан (4 М, 20 мл, 82,43 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. LCMS показала завершение реакции. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонилфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил]бензойной кислоты (500 мг, 0,91 ммоль, выход 94%, хлороводород) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[600] LCMS: MS (ESI)  $m/z$ : 511.3 [M+1] +.

[601] Химическая формула: C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, молекулярная масса: 510,58.

[602] Стадия 12. Получение метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензоата



[603] К смеси 4-[4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонилфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил]бензойной кислоты (250 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (248 мг, 2,45 ммоль, 0,34 мл, 5,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (4 мл) добавляли гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-амина (113 мг, 0,59 ммоль, 1,20 экв.), гидроксibenзотриазол (79 мг, 0,59 ммоль, 1,20 экв.) и 4-(3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)-2,6-диметилбензонитрил (151 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв., хлористоводородная кислота). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. LCMS показала завершение реакции. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18, 150 \* 40 мм \* 15 мкм, условие: вода (0,225% FA)-ACN) с получением метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензоата (200 мг, 0,26 ммоль, выход 53%) в виде светло-желтого твердого вещества.

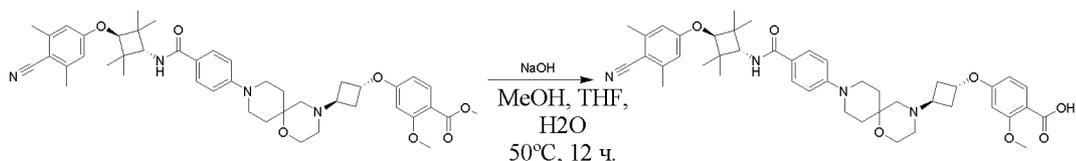
[604] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 765,6 [M+1] +.

[605] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,59 (s, 2H), 6,45-6,41 (m, 1H), 6,39-6,29 (m, 1H), 6,16-6,09 (m, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,40-2,31 (m, 4H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 4H), 1,26 (s, 6H), 1,22 (s, 6H).

[606] Химическая формула: C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, молекулярная масса: 764,95.

[607]

[608] Стадия 13. Получение 4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензойной кислоты

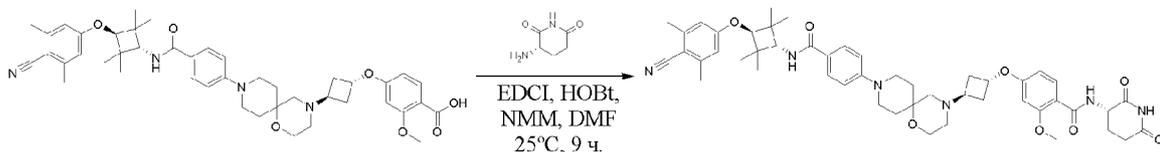


[609] К смеси метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензоата (200 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (2 мл), воде (2 мл) и тетрагидрофуране (2 мл) добавляли гидроксид натрия (52 мг, 1,31 ммоль, 5,00 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. LCMS показала завершение реакции. Затем реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток регулировали до pH=6 при помощи хлористоводородной кислоты (1 М). Затем смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением 4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензойной кислоты (200 мг, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества.

[610] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 751,2 [M+1] +.

[611] Химическая формула: C<sub>44</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, молекулярная масса: 750,92.

[612] Стадия 14. Получение 4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-2-метоксибензамида, соединения 35



[613] К раствору 4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-2-метоксибензойной кислоты (190,0 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (4 мл) добавляли 4-метилморфолин (128,0 мг, 1,27 ммоль, 0,14 мл, 5,00 экв.), гидроксibenзотриазол (41 мг, 0,30 ммоль, 1,20 экв.) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-амина (58 мг, 0,30 ммоль, 1,20 экв.) и (3S)-3-аминопиперидин-2,6-дион (83 мг, 0,51 ммоль, 2,00 экв., хлористоводородная кислота). Смесь перемешивали при 25°C в течение 9 ч. LCMS показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18, 150 \* 40 мм \* 15 мкм, условие: вода (0,225% FA)-ACN) с получением 4-[3-[9-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-2-метоксибензамида (104,6 мг, 0,12 ммоль, выход 47%, чистота 97%) в виде грязно-белого твердого вещества.

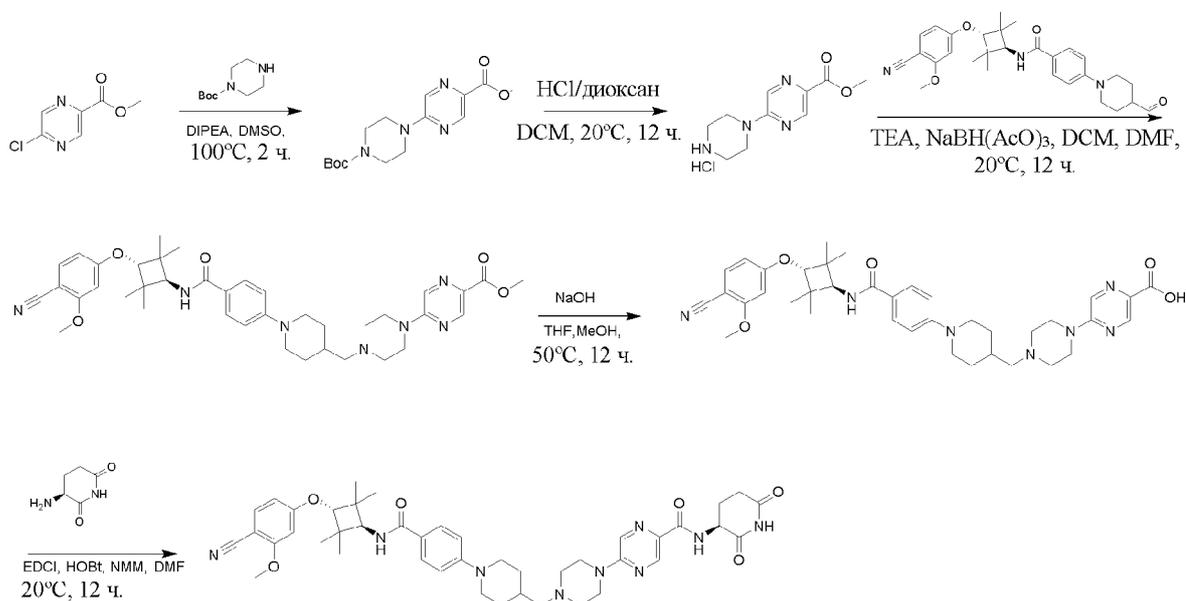
[614] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 861,5 [M+1] +.

[615] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,88 (s, 1H), 8,48 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,57 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,72-3,65 (m, 3H), 3,55-3,47 (m, 4H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,45-2,39 (m, 7H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 5H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,13 (s, 6H).

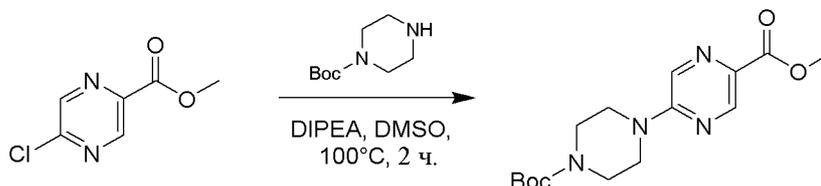
[616] Химическая формула: C<sub>49</sub>H<sub>60</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>, молекулярная масса: 861,04.

[617] Пример 16. Синтез 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]пиразин-2-карбоксамид (соединения 37)

[618] Схема 11. Краткое описание синтеза соединения 37



[619] Стадия 1. Получение метил-5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата



[620] К раствору метил-5-хлорпиразин-2-карбоксилата (2,00 г, 11,59 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (3,00 г, 23,18 ммоль, 4,04 мл, 2,00 экв.), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (2,16 г, 11,59 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь выливали в ледяную воду (30 мл) и этилацетат (30 мл). Смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата (3,50 г, 10,86 ммоль, выход 93%) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей

стадии.

[621] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 323,8 [M+1] +.

[622] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,81 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80-3,68 (m, 4H), 3,63-3,51 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

[623] Химическая формула: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 322,36.

[624] Стадия 2. Получение метил-5-(пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата

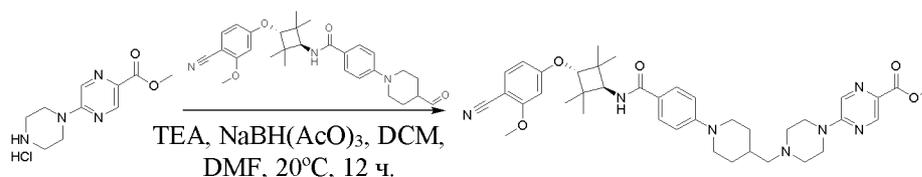


[625] К раствору метил-5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата (1,50 г, 4,65 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли смесь хлороводородная кислота/диоксан (4 М, 5 мл, 4,28 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5-пиперазин-1-илпиразин-2-карбоксилата (1,00 г, 3,87 ммоль, выход 83%, гидрохлорид) в виде желтого твердого вещества.

[626] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 223,2 [M+1] +.

[627] Химическая формула: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, молекулярная масса: 222,24.

[628] Стадия 3. Получение метил-5-(4-((1-(4-(((1г,3г)-3-(4-циано-3-метоксифеноксид)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата



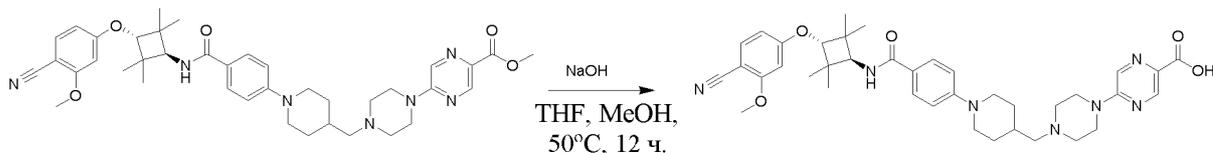
[629] К раствору метил-5-пиперазин-1-илпиразин-2-карбоксилата (158 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) в дихлорметане (2 мл) и диметилформамиде (1 мл) добавляли триэтиламин (62 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (36 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.) и N-[3-(4-циано-3-метоксифеноксид)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-формил-1-пиперидил)бензамид (300 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Затем к смеси добавляли ацетат борогидрида натрия (259 мг, 1,23 ммоль, 2,00 экв.) и перемешивали при 30°C в течение 1 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 150 \* 40

мм \* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: от 30% до 50%, 10 мин.) с получением метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиразин-2-карбоксилата (260 мг, 0,37 ммоль, выход 60%) в виде желтого твердого вещества.

[630] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 696,4 [M+1] +.

[631] Химическая формула: C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 695,85.

[632] Стадия 4. Получение 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты

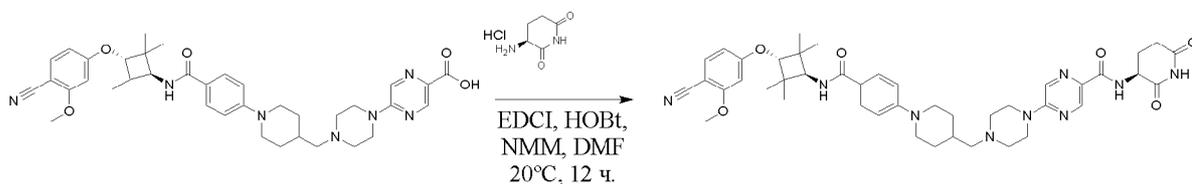


[633] К раствору метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиразин-2-карбоксилата (260 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл), метаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид натрия (119 мг, 2,99 ммоль, 8,00 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь регулировали при помощи хлористоводородной кислоты (4 М) до pH=5. Смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиразин-2-карбоновой кислоты (240 мг, 0,33 ммоль, выход 89%, гидрохлорид) в виде желтого твердого вещества.

[634] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 682,1 [M+1] +.

[635] Химическая формула: C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 681,82.

[636] Стадия 5. Получение 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиразин-2-карбоксиамида, соединения 37



[637] К раствору 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиразин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) в диметилформамиде (2 мл) добавляли 4-метилморфолин (140 мг, 1,39 ммоль, 5,00 экв.), гидроксибензотриазол (45 мг, 0,33 ммоль, 1,20 экв.), гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-

амин (64 мг, 0,33 ммоль, 1,20 экв.) и (3S)-3-аминопиперидин-2,6-дион (68 мг, 0,41 ммоль, 1,50 экв., гидрохлорид). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли дихлорметан (20 мл) и воду (20 мл). Затем смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Shim-pack C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: от 22% до 52%, 10 мин.) с получением 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]пиперазин-2-карбоксамида (158 мг, 0,19 ммоль, выход 70%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества.

[638] QC-LCMS: (ESI) масса/заряд: 792,5 [M+1] +.

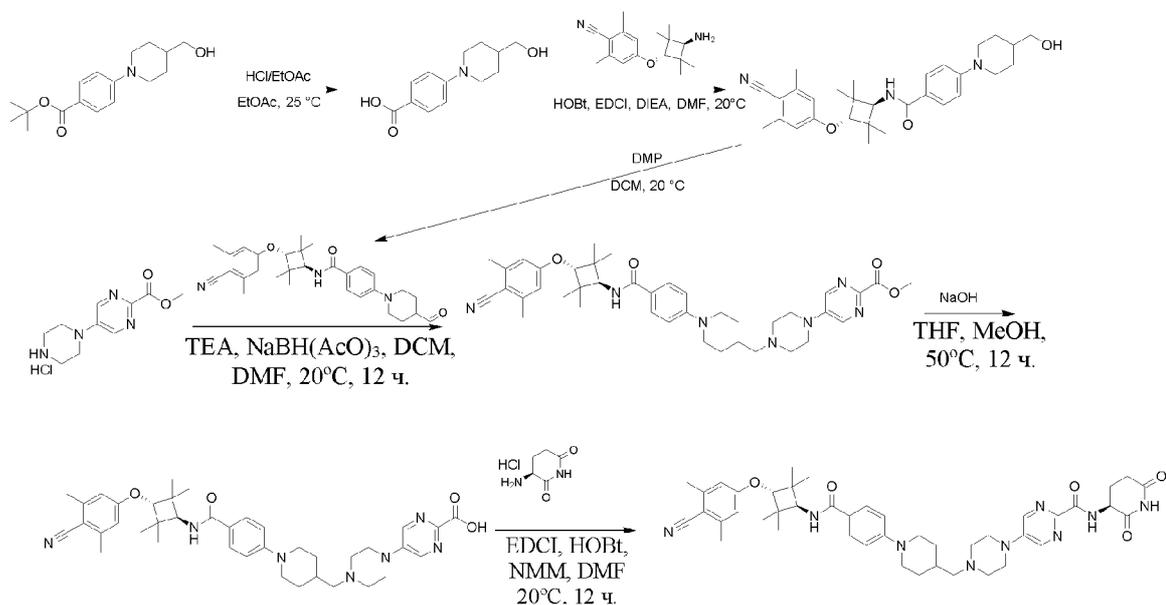
[639] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,85 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,96 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 6,88 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 4,81-4,69 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 3,62 (br s, 4H), 2,79 (br t, J=12,0 Гц, 3H), 2,56 (br d, J=3,6 Гц, 1H), 2,45 (br s, 4H), 2,25-2,05 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,82 (br d, J=12,0 Гц, 3H), 1,23 (s, 8H), 1,15 (s, 6H).

[640] Химическая формула: C<sub>43</sub>H<sub>53</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>, молекулярная масса: 791,94.

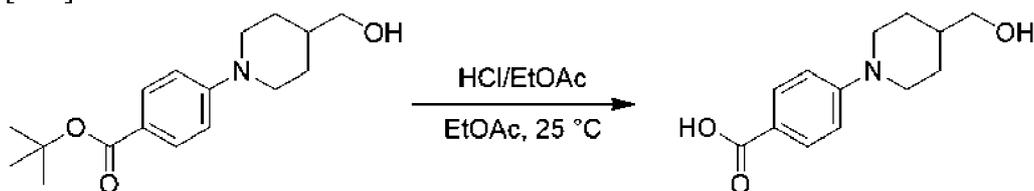
[641] Общее число пиков, соответствующих атому H, из данных <sup>1</sup>H ЯМР: 53.

[642] Пример 17. Синтез 6-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]пиперазин-3-карбоксамида (соединения 38)

[643] Схема 12. Краткое описание синтеза соединения 38



[644] Стадия 1. Получение 4-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]бензойной кислоты  
[645]



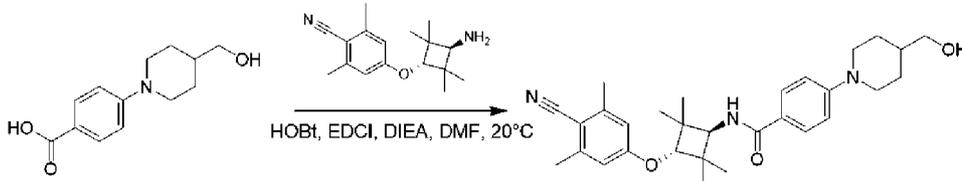
[646] К раствору трет-бутил-4-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]бензоата (5,00 г, 17,16 ммоль, 1,00 экв.) в **этилацетате** (50 мл) добавляли смесь хлороводородная кислота/этилацетат (4 М, 10 мл, 2,33 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 35 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. Твердое вещество промывали **этилацетатом** (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]бензойной кислоты (4,30 г, 16,45 ммоль, выход 96%, чистота 90%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[647] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 236,1 [M+1] +.

[648] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,77 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,04 (s, 2H), 3,87 (d, J=12,8 Гц, 2H), 3,28 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,87 (t, J=11,6 Гц, 2H), 1,74 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,55-1,68 (m, 1H), 1,17-1,33 (m, 2H).

[649] Химическая формула: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, молекулярная масса: 235,28.

[650] Стадия 2. Получение N-[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]бензамида



[651] К раствору 4-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]бензойной кислоты (798,37 мг, 3,39 ммоль, 1,31 экв.) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидроксibenзотриазол (525,00 мг, 3,89 ммоль, 1,50 экв.), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (744,84 мг, 3,89 ммоль, 1,50 экв.), диизопропилэтиламина (1,67 г, 12,95 ммоль, 2,26 мл, 5,00 экв.) и 4-(3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид)-2,6-диметилбензонитрил (800,00 мг, 2,59 ммоль, 1,00 экв., хлороводородная кислота). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. LCMS показала, что 4-(3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид)-2,6-диметилбензонитрил был израсходован полностью, и обнаружили необходимое значение MS. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 8:1 до 1:1) с получением N-[3-(4-циано-3,5-

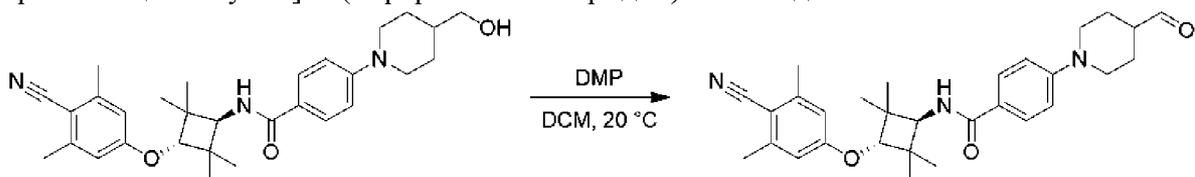
диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]бензамида (510,00 мг, 1,04 ммоль, выход 40%) в виде белого твердого вещества.

[652] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 490,4 [M+1] +.

[653] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,48 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,73 (s, 2H), 4,49 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,87 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,27 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,43 (s, 6H), 1,73 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,51-1,64 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 1,14-1,20 (m, 2H), 1,11 (s, 6H).

[654] Химическая формула: C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, молекулярная масса: 489,65.

[655] Стадия 3. Получение N-[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-формил-1-пиперидил)бензамида



[656] К раствору N-[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]бензамида (510,00 мг, 1,04 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (662,66 мг, 1,56 ммоль, 483,69 мкл, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь гасили насыщенным раствором сульфита натрия и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл, 1:1) и затем экстрагировали дихлорметаном (15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (**петролейный эфир:этилацетат=от 8:1 до 1:1**) с получением N-[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-формил-1-пиперидил)бензамида (350,00 мг, 717,75 мкмоль, выход 69%) в виде светло-желтого масла.

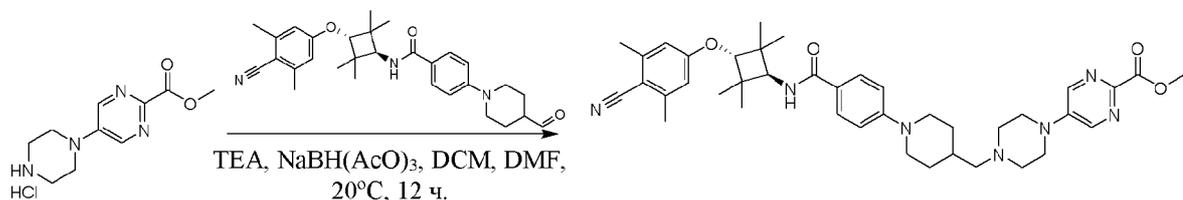
[657] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 488,2 [M+1] +.

[658] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

[659] δ: 9,64 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,72-3,83 (m, 2H), 2,89-3,04 (m, 2H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,88-1,97 (m, 2H), 1,49-1,63 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (s, 6H).

[660] Химическая формула: C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, молекулярная масса: 487,63.

[661] Стадия 4. Получение метил-5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата

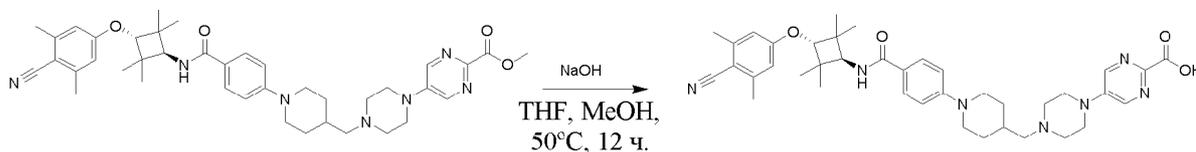


[662] К раствору метил-5-пиперазин-1-илпиримидин-2-карбоксилата (106 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) в дихлорметане (2 мл) и диметилформамиде (1 мл) добавляли триэтиламин (41 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (24 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.) и N-[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-формил-1-пиперидил)бензамид (200 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Затем к смеси добавляли ацетат борогидрида натрия (173 мг, 0,82 ммоль, 2,00 экв.) и перемешивали при 30°C в течение 1 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 150 \* 40 мм \* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: от 27% до 57%, 10 мин.) с получением метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиримидин-2-карбоксилата (200 мг, 0,28 ммоль, выход 70%) в виде желтого твердого вещества.

[663] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 693,1 [M+1] +.

[664] Химическая формула: C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 692,89.

[665] Стадия 5. Получение 5-(4-((1-(4-(((1г,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбоновой кислоты



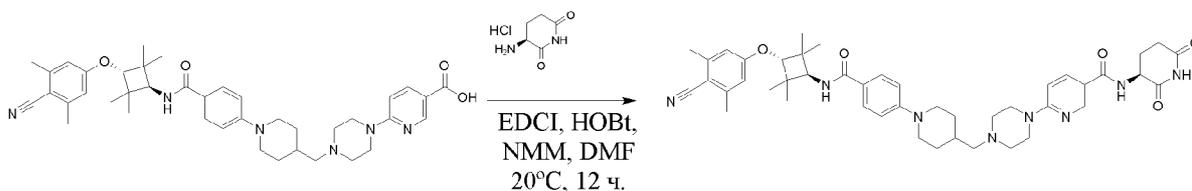
[666] К раствору метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиримидин-2-карбоксилата (200 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл), метаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид натрия (92 мг, 2,31 ммоль, 8,00 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь регулировали при помощи хлористоводородной кислоты (6 М) до pH=5. Смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиримидин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,027 ммоль, выход 96%, гидрохлорид) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[667] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 679,1 [M+1] +.

[668] Химическая формула: C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 678,86.

[669] Стадия 6. Получение 6-(4-((1-(4-(((1г,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-

2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)никотинамида, соединения 38



[670] К раствору 6-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,22 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) в диметилформамиде (2 мл) добавляли 4-метилморфолин (111 мг, 1,10 ммоль, 5,00 экв.), гидроксibenзотриазол (35 мг, 0,26 ммоль, 1,20 экв.), гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-амина (50 мг, 0,26 ммоль, 1,20 экв.) и (3S)-3-аминопиперидин-2,6-дион (54 мг, 0,33 ммоль, 1,50 экв., гидрохлорид). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли дихлорметан (20 мл) и воду (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; V%: от 30% до 60%, 9 мин.) с получением 6-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]пиридин-3-карбоксамид (69,3 мг, 0,08 ммоль, выход 38%, чистота 96%) в виде белого твердого вещества.

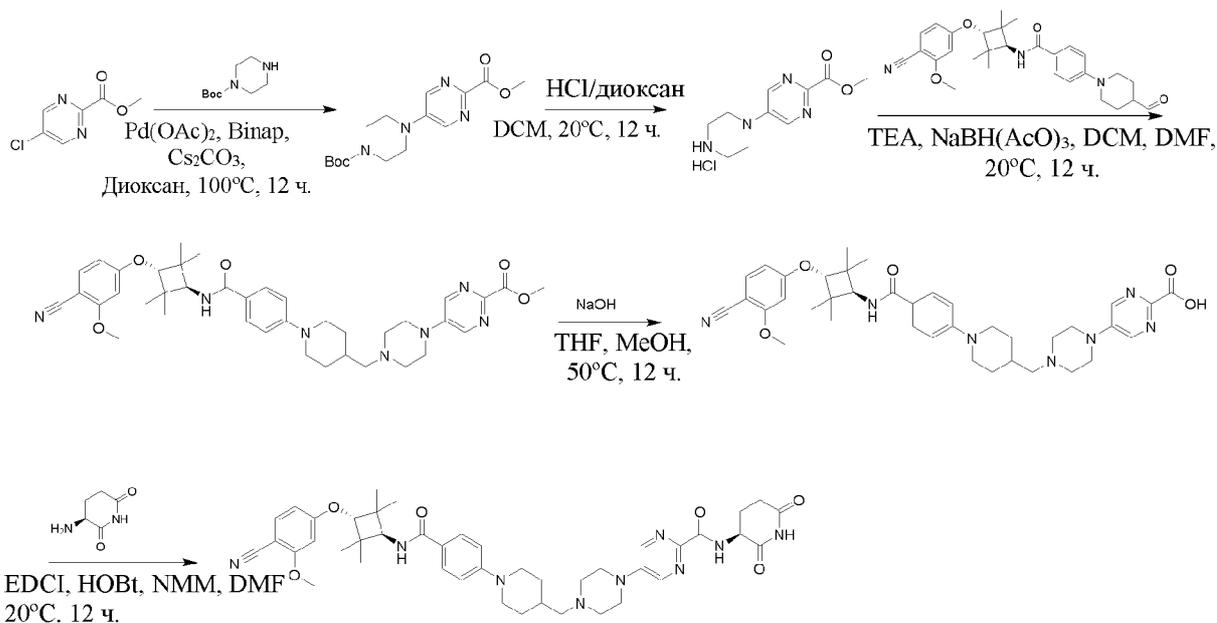
[671] QC-LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 789,3 [M+1] +.

[672] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,84 (s, 1H), 8,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,47 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,85-4,68 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 3,61 (br s, 4H), 2,79 (br t, J=12,4 Гц, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,43 (s, 10H), 2,20 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,96 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 1,81 (br d, J=11,0 Гц, 3H), 1,21 (s, 8H), 1,12 (s, 6H).

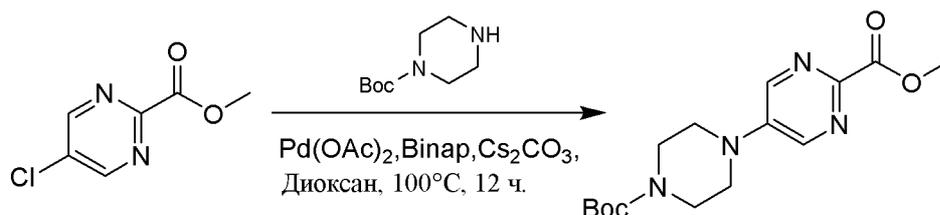
[673] Химическая формула: C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 788,98.

[674] Пример 18. Синтез 4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]пиримидин-2-карбоксамид (соединения 39)

[675] Схема 13. Краткое описание синтеза соединения 39



[676] Стадия 1. Получение метил-5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата

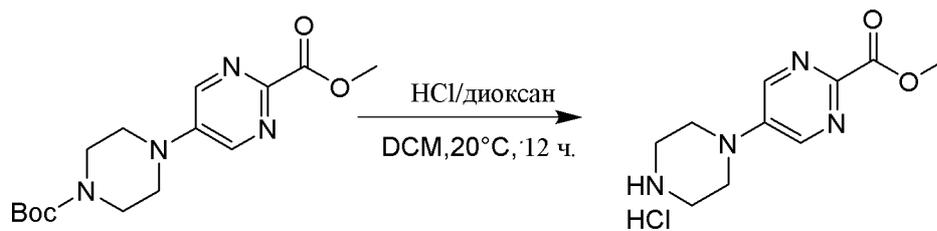


[677] К раствору метил-5-бромпиридин-2-карбоксилата (2,00 г, 9,22 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли карбонат цезия (6,01 г, 18,43 ммоль, 2,00 экв.), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,72 г, 9,22 ммоль, 1,00 экв.), ацетат палладия (310 мг, 1,38 ммоль, 0,15 экв.) и (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (860 мг, 1,38 ммоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 1:2) с получением метил-5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата (1,50 г, 4,65 ммоль, выход 50%) в виде желтого твердого вещества.

[678] LCMS: EW6807-1109-P1A1, MS (ESI) масса/заряд: 323,1 [M+1] +.

[679] Химическая формула: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 322,36.

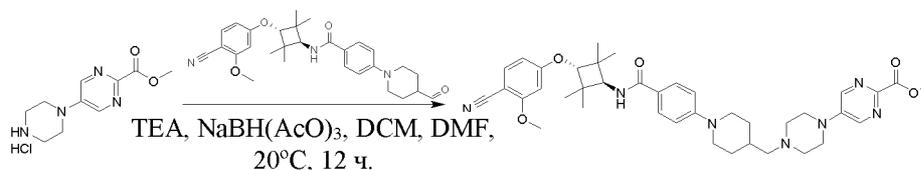
[680] Стадия 2. Получение метил-5-(пиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата



[681] К раствору метил-5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата (1,50 г, 4,65 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли смесь хлороводородная кислота/диоксан (4 М, 5 мл, 4,28 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5-пиперазин-1-илпиримидин-2-карбоксилата (1,00 г, 3,87 ммоль, выход 83%, гидрохлорид) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[682]

[683] Стадия 3. Получение метил-5-(4-(((1-(4-(((1г,3г)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата

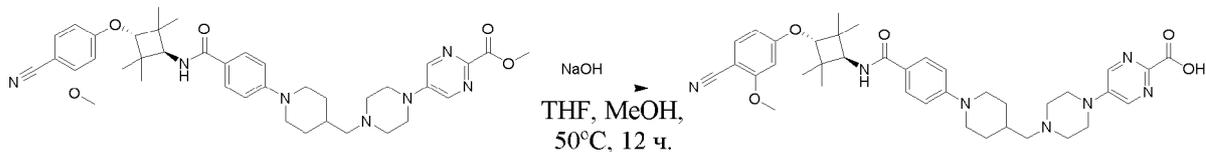


[684] К раствору метил-5-пиперазин-1-илпиримидин-2-карбоксилата (159 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) в дихлорметане (2 мл) и диметилформамиде (1 мл) добавляли триэтиламин (62 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (73 мг, 1,23 ммоль, 2,00 экв.) и N-[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-формил-1-пиперидил)бензамид (301 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Затем к смеси добавляли ацетат борогидрида натрия (260 мг, 1,23 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 150 \* 40 мм \* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: от 27% до 47%, 10 мин.) с получением метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиримидин-2-карбоксилата (200 мг, 0,28 ммоль, выход 46%) в виде желтого твердого вещества.

[685] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 696,0 [M+1] +.

[686] Химическая формула: C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 695,85.

[687] Стадия 4. Получение 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбоновой кислоты



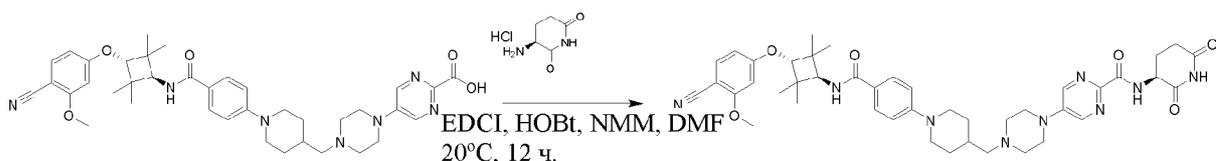
[688] К раствору метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиримидин-2-карбоксилата (200 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл), метаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид натрия (91 мг, 2,30 ммоль, 8,00 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь регулировали при помощи хлористоводородной кислоты (4 М) до pH=5. Смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиримидин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,27 ммоль, выход 96%, гидрохлорид) в виде желтого твердого вещества.

[689] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 682,0 [M+1] +.

[690] Химическая формула: C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 681,82.

[691] Стадия 5. Получение 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиримидин-2-карбоксамида, соединения 39

[692]



[693] К раствору 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиримидин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) в диметилформамиде (2 мл) добавляли 4-метилморфолин (148 мг, 1,47 ммоль, 5,00 экв.), гидроксibenзотриазол (47 мг, 0,35 ммоль, 1,20 экв.), гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-амина (67 мг, 0,35 ммоль, 1,20 экв.) и (3S)-3-аминопиперидин-2,6-дион (72 мг, 0,44 ммоль, 1,50 экв., гидрохлорид). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли дихлорметан (20 мл) и воду (20 мл). Затем смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органический слой высушивали над сульфатом

натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: от 25% до 55%, 10 мин.) с получением 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиримидин-2-карбоксамид (200,5 мг, 0,22 ммоль, выход 78%, чистота 95%, формиат) в виде белого твердого вещества.

[694] QC-LCMS: (ESI) масса/заряд: 792,5 [M+1] +.

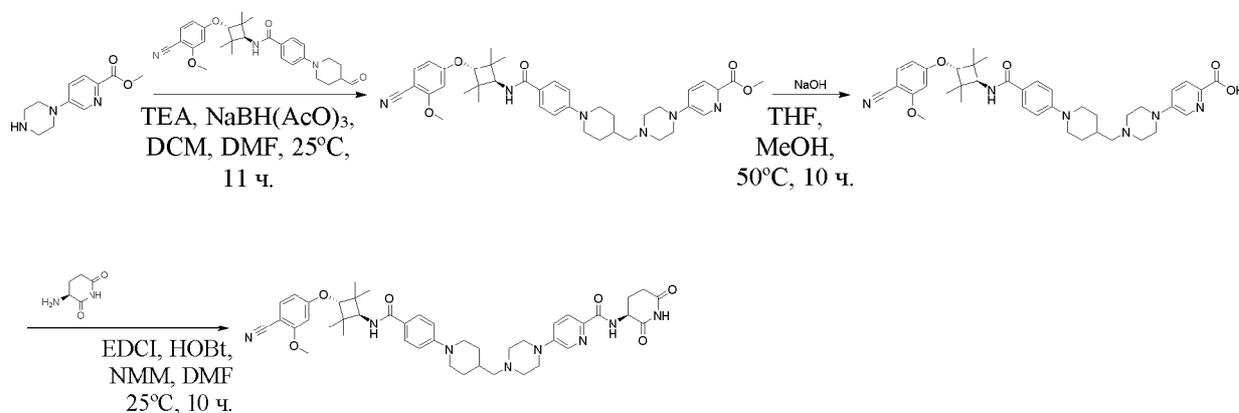
[695] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,86 (s, 1H), 8,86 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,97 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 4,83-4,72 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88-3,85 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 3H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 3H), 1,23 (s, 8H), 1,16 (s, 6H).

[696] Химическая формула: C<sub>43</sub>H<sub>53</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>, молекулярная масса: 791,94.

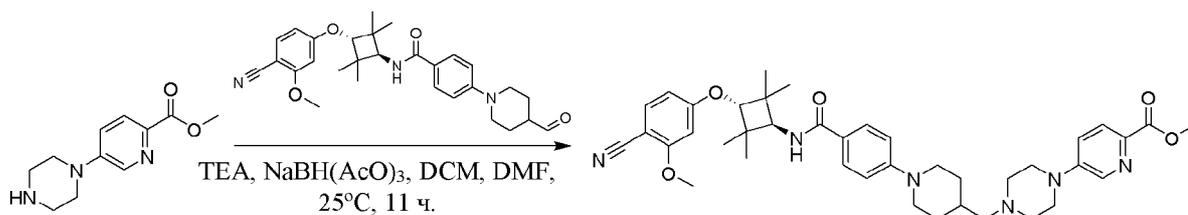
[697] Пример 19. Синтез 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]пиримидин-2-карбоксамид (соединения 40)

[698] Схема 14. Краткое описание синтеза соединения 40

### [0699]



[700] Стадия 1. Получение метил-5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколината



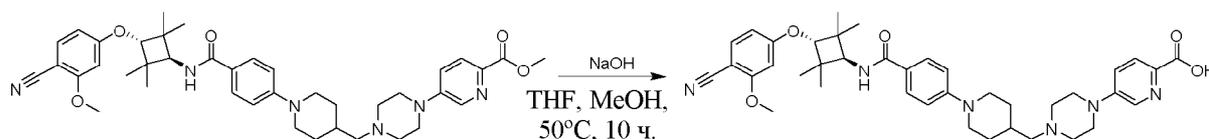
[701] К раствору метил-5-пиперазин-1-илпиримидин-2-карбоксилата (189 мг, 0,73 ммоль, 1,20 экв., хлористоводородная кислота) в диметилформамиде (6 мл) и дихлорметане

(2 мл) добавляли триэтиламин (145,40 мг, 1,44 ммоль, 0,2 мл, 2,35 экв.), уксусную кислоту (210 мг, 3,50 ммоль, 0,2 мл, 5,71 экв.) и N-[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-формил-1-пиперидил)бензамид (300 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Затем к смеси добавляли триацетилборогидрид натрия (259 мг, 1,23 ммоль, 2,00 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. С помощью LCMS показывали завершение реакции. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 150 \* 25 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: от 26% до 56%, 10 мин.) с получением метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксилата (280 мг, 402,96 мкмоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества.

[702] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 695,3 [M+1] +.

[703] Химическая формула: C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 694,86.

[704] Стадия 2. Получение 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколиновой кислоты

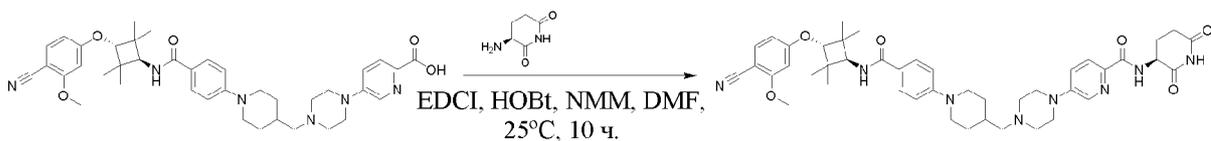


[705] К раствору метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксилата (280 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (6 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид натрия (48,35 мг, 1,21 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч. С помощью LCMS показывали завершение реакции. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток регулировали до pH=3~4 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (170,00 мг, 249,69 мкмоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[706] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 681,3 [M+1] +.

[707] Химическая формула: C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 680,84.

[708] Стадия 3. Получение 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамида, соединения 40



[709] К раствору 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (170 мг, 249,69 мкмоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (3 мл) добавляли 1-метилпиперазин (101 мг, 998,78 мкмоль, 109,81 мкл, 4,00 экв.), 1-гидроксibenзотриазол (51 мг, 374,54 мкмоль, 1,50 экв.), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (72 мг, 374,54 мкмоль, 1,50 экв.) и (3S)-3-аминопиперидин-2,6-дион (82,19 мг, 499,39 мкмоль, 2,00 экв., хлористоводородная кислота). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. С помощью LCMS показывали завершение реакции. Смесь фильтровали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: от 20% до 50%, 10 мин.) с получением 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид (70,60 мг, 87,39 мкмоль, выход 35%) в виде белого твердого вещества.

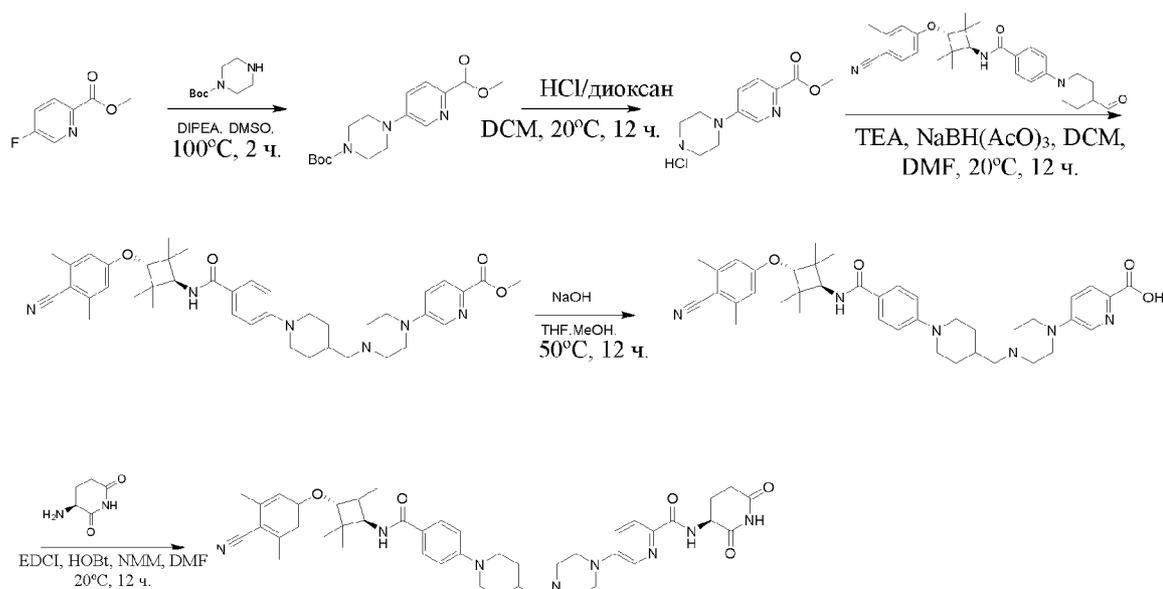
[710] QC-LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 791,4 [M+1] +.

[711] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,85 (s, 1H), 8,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,33 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=2,8, 8,4 Гц, 1H), 6,96 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 4,75 (ddd, J=5,2, 7,6, 12,8 Гц, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (br dd, J=2,0, 11,6 Гц, 2H), 3,35 (br s, 4H), 3,30 (br s, 1H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,55 (br s, 2H), 2,53 (br d, J=2,0 Гц, 2H), 2,27-2,14 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 3H), 1,27-1,18 (m, 8H), 1,15 (s, 6H).

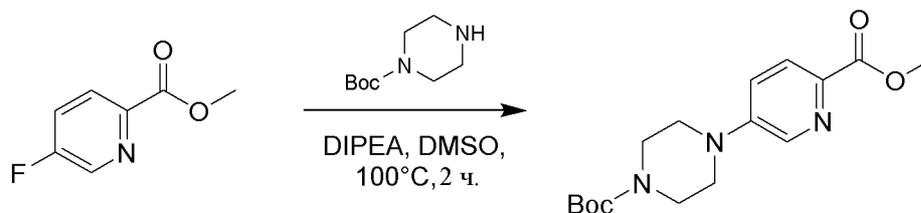
[712] Химическая формула: C<sub>44</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>, молекулярная масса: 790,95.

[713] Пример 20. Синтез 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид (соединения 41)

[714] Схема 15. Краткое описание синтеза соединения 41



[715] Стадия 1. Получение трет-бутил-4-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата



[716] К раствору метил-5-фторпиридин-2-карбоксилата (900 мг, 5,80 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,50 г, 11,60 ммоль, 2,02 мл, 2,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,08 г, 5,80 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и этилацетат (20 мл) и осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(6-метоксикарбонил-3-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (1,20 г, 3,73 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[717] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 322,7 [M+1] +.

[718] Химическая формула: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 321,37.

[719] Стадия 2. Получение метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколината



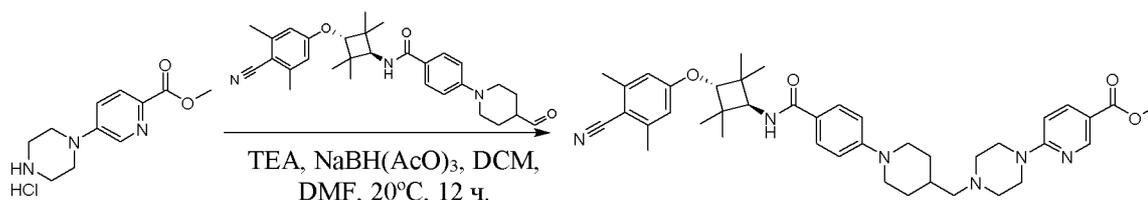
[720] К раствору трет-бутил-4-(6-метоксикарбонил-3-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (1,20 г, 3,73 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли смесь

хлористоводородная кислота/диоксан (4 М, 4 мл, 4,28 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5-пиперазин-1-илпиридин-2-карбоксилата (0,90 г, 3,49 ммоль, выход 93%, гидрохлорид) в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество применяли непосредственно на следующей стадии.

[721] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 222,2 [M+1] +.

[722] Химическая формула: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, молекулярная масса: 221,26.

[723] Стадия 3. Получение метил-5-(4-(((1-(4-(((1г,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколината

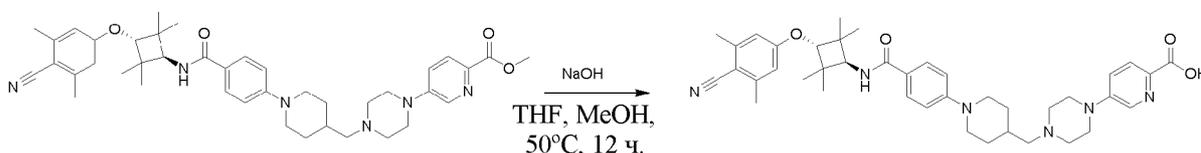


[724] К раствору метил-5-пиперазин-1-илпиридин-2-карбоксилата (159 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) в дихлорметане (3 мл) и диметиформамиде (2 мл) добавляли триэтиламин (62 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (37 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.) и N-[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-формил-1-пиперидил)бензамид (300 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Затем к смеси добавляли ацетат борогидрида натрия (261 мг, 1,23 ммоль, 2,00 экв.). Затем смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 150 \* 40 мм \* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; %B: от 32% до 52%, 10 мин.) с получением метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксилата (260 мг, 0,37 ммоль, выход 60%) в виде желтого твердого вещества.

[725] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 693,4 [M+1] +.

[726] Химическая формула: C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 692,89.

[727] Стадия 4. Получение 5-(4-(((1-(4-(((1г,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколиновой кислоты



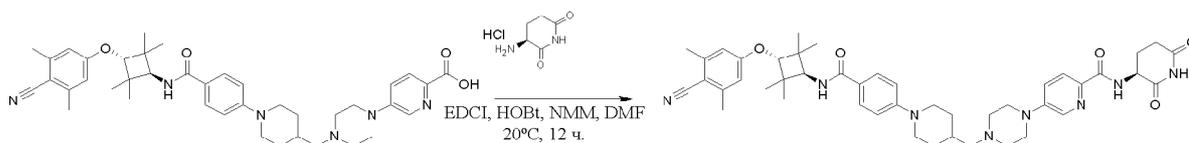
[728] К раствору метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксилата (260 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл), метаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид натрия (120 мг, 3,00 ммоль, 8,00 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь регулировали при помощи разбавленной хлористоводородной кислоты (6 М) до pH 5. Затем смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением

5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,27 ммоль, выход 74%, гидрохлорид) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[729] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 679,2 [M+1] +.

[730] Химическая формула: C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 678,86.

[731] Стадия 5. Получение 5-(4-((1-(4-(((1г,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил]фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамида, соединения 41



[732] К раствору 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) в диметиформамиде (2 мл) добавляли 4-метилморфолин (141 мг, 1,40 ммоль, 5,00 экв.), гидроксибензотриазол (45 мг, 0,33 ммоль, 1,20 экв.) и гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-амина (64 мг, 0,33 ммоль, 1,20 экв.) и (3S)-3-аминопиперидин-2,6-дион (69 мг, 0,41 ммоль, 1,50 экв., гидрохлорид). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли дихлорметан (20 мл) и воду (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Shim-pack C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; %B: от 26% до 56%, 10 мин.) с получением 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид (60,10 мг, 0,07 ммоль, выход 26%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества.

[733] QC-LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 791,4 [M+1] +.

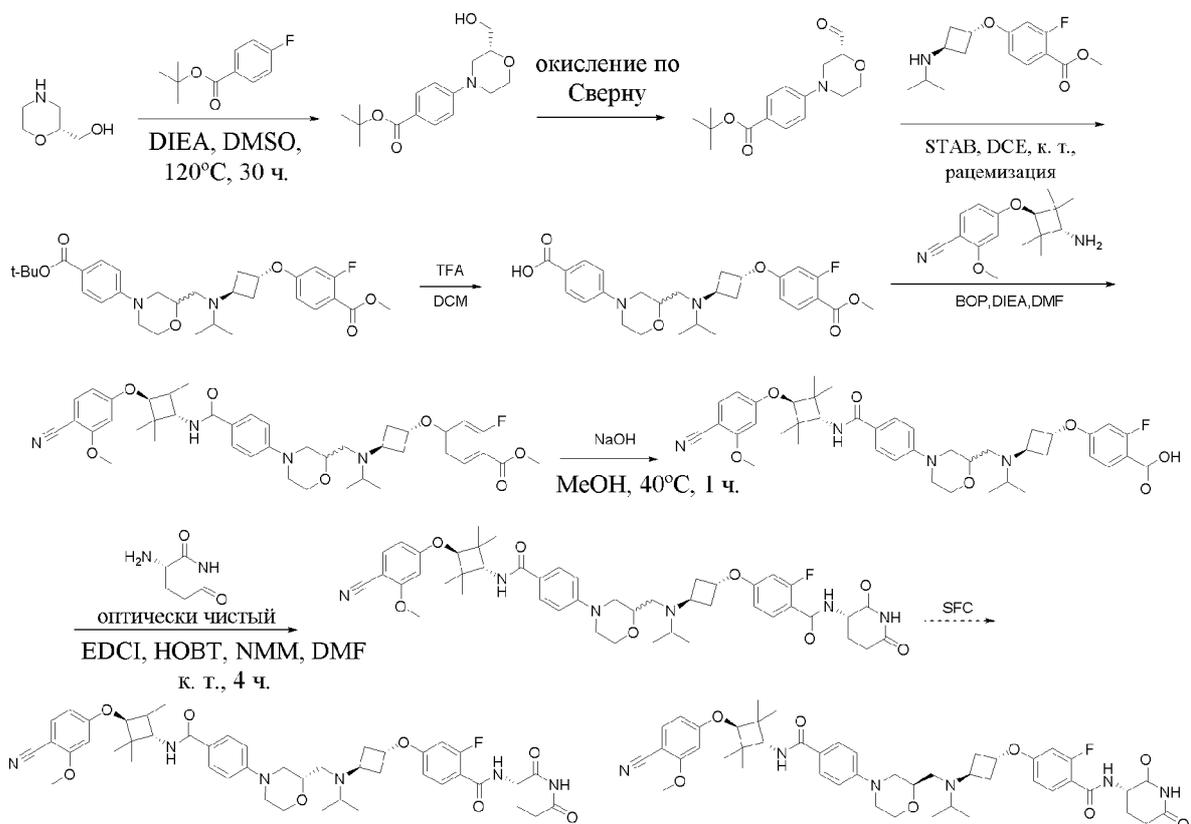
[734] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,85 (s, 1H), 8,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,33 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,51-7,39 (m, 2H), 6,97 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,81-4,66 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,87

(br d,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,53 (br d,  $J=2,0$  Гц, 6H), 2,44 (s, 6H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,82 (br d,  $J=11,6$  Гц, 3H), 1,22 (s, 8H), 1,13 (s, 6H).

[735] Химическая формула:  $C_{45}H_{56}N_8O_5$ , молекулярная масса: 788,98.

[736] Пример 21. Синтез 4-[(2R)-2-([изопропил[(1r,3r)-3-(4-[[3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенокси)циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамида (соединения 43) и 4-[(2S)-2-([изопропил[(1r,3r)-3-(4-[[3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенокси)циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамида (соединения 44)

[737] Схема 16. Краткое описание синтеза соединений 43 и 44



[738] Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-[(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]бензоата

[739] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали (2R)-морфолин-2-илметанол (10,0 г, 85,4 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-4-фторбензоат (16,7 г, 85,4 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (33,1 г, 25,1 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (25 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 120°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 4,5 г (18%) трет-бутил-4-[(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]бензоата в виде желтого масла.

[740] LC-MS (ES+): масса/заряд 294,40 [MH<sup>+</sup>], tR=1,58 мин. (прогон 2,9 минуты).

[741] Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-[(2R)-2-формилморфолин-4-ил]бензоата

[742] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали DCM (20 мл). За этим следовало добавление (COCl)<sub>2</sub> (1,5 мл) при -78. К этому добавляли раствор DMSO (3 мл) в DCM (6 мл) при -78°C. К смеси добавляли раствор трет-бутил-4-[(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]бензоата (2,0 г) в DCM (10 мл) при -78°C. К смеси добавляли раствор TEA (6 мл) в DCM (15 мл) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 часов при -78°C. Реакционную смесь затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 3) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали х солевым раствором. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 1,37 г трет-бутил-4-[(2R)-2-формилморфолин-4-ил]бензоата в виде желтого масла.

[743] Стадия 3. трет-Бутил-4-[2-([изопропил[(1г, 3г)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]бензоат

[744] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-4-[(2R)-2-формилморфолин-4-ил]бензоат (1,1 г, 3,7 ммоль, 1,0 экв.), метил-2-фтор-4-[(1г,3г)-3-(изопропиламино)циклобутоксид]бензоат (1,1 г, 3,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (3 мл), STAB (2,5 г, 0,1 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 1 мл воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 650,0 мг (31%) трет-бутил-4-[2-([изопропил[(1г,3г)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]бензоата в виде желтого твердого вещества.

[745] LC-MS (ES+): масса/заряд 557,35 [MH<sup>+</sup>], tR=2,41 мин. (прогон 2,9 минуты).

[746] Стадия 4. Синтез 4-[2-([изопропил[(1г,3г)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]бензойной кислоты. В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-4-[2-([изопропил[(1г,3г)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]бензоат (650,0 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл), трифторацетальдегиде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 495,0 мг (84%) 4-[2-([изопропил[(1г,3г)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]бензойной кислоты в виде желтого масла.

[747] LC-MS (ES+): масса/заряд 501,2 [MH<sup>+</sup>], tR=1,32 мин. (прогон 4,9 минуты).

[748] Стадия 5. Синтез метил-2-фтор-4-[(1г,3г)-3-[изопропил[[4-(4-[[1г,3г)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил)морфолин-2-

ил]метил]амино]циклобутокси]бензоата. В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 4-[2-([изопропил[(1r,3r)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбонил)феноксид]циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]бензойную кислоту (495,0 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.), 2-метокси-4-[(1r,3r)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси]бензонитрил (271,3 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл), DIEA (383,4 мг, 2,9 ммоль, 3,0 экв.), ВОР (524,8 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 2 мл воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (2:1). Это обеспечивало получение 435,0 мг (58%) метил-2-фтор-4-[(1r,3r)-3-[изопропил[[4-(4-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифеноксид)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил)морфолин-2-ил]метил]амино]циклобутокси]бензоата в виде желтого твердого вещества.

[749] LC-MS (ES+): масса/заряд 757,2 [MH+], tR=3,49 мин. (прогон 4,9 минуты).

[750] Стадия 6. Синтез 2-фтор-4-[(1r,3r)-3-[изопропил[[4-(4-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифеноксид)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил)морфолин-2-ил]метил]амино]циклобутокси]бензойной кислоты. В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-2-фтор-4-[(1r,3r)-3-[изопропил[[4-(4-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифеноксид)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил)морфолин-2-ил]метил]амино]циклобутокси]бензоат (435,0 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл), каустическую соду (91,9 мг, 2,3 ммоль, 4,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (2,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Это обеспечивало получение 380,0 мг (89%) 2-фтор-4-[(1r,3r)-3-[изопропил[[4-(4-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифеноксид)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил)морфолин-2-ил]метил]амино]циклобутокси]бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества.

[751] LC-MS (ES+): масса/заряд 743,35 [MH+], tR=1,26 мин. (прогон 2,9 минуты).

[752] Стадия 7а. Синтез 4-[(2R)-2-([изопропил[(1r,3r)-3-(4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфеноксид]циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифеноксид)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамида, соединения 43. В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-фтор-4-[(1r,3r)-3-[изопропил[[4-(4-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифеноксид)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил)морфолин-2-ил]метил]амино]циклобутокси]бензойную кислоту (280,0 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.), (3S)-3-аминопиперидин-2,6-дион (72,4 мг, 0,5 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (3 мл), NMM (114,4 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.), НОВТ (61,1 мг, 0,4 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (86,7 мг, 0,4 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 1 мл воды. Полученный раствор

экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (10:1). Неочищенный продукт очищали с помощью хиральной препаративной HPLC при следующих условиях: МТВЕ (0,1% DEA):EtOH=50:50, колонка: ChiralWHELK-014, размер: 6 \*50 мм, 3,5 мкм. Это обеспечивало получение 74,9 мг (23%) 4-[(2R)-2-((изопропил[(1r,3r)-3-(4-[[[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенокси]циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамида в виде грязно-белого твердого вещества.

[753] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,90 (s, 1H), 8,45-8,20 (m, 1H), 7,90-7,73 (m, 2H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,59-7,42 (m, 1H), 7,06-6,87 (m, 2H), 6,86-6,70 (m, 2H), 6,69-6,60 (m, 1H), 6,59-6,45 (m, 1H), 4,90-4,69 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,99-3,83 (m, 4H), 3,82-3,45 (m, 7H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,22-1,83 (m, 4H), 1,25-1,20 (m, 7H), 1,18-1,10 (m, 6H), 1,05-0,88 (m, 6H).

[754] LC-MS (ES<sup>+</sup>): масса/заряд 853,45 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub>=3,61 мин. (прогон 4,9 минуты).

[755] Химическая формула: C<sub>47</sub>H<sub>57</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>8</sub> [852,42].

[756] Стадия 7b. Синтез 4-[(2S)-2-((изопропил[(1r,3r)-3-(4-[[[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенокси]циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамида, соединения 44. В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-фтор-4-[(1r, 3r)-3-изопропил([[4-(4-[[[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил)морфолин-2-ил]метил]амино]циклобутокси]бензойную кислоту (280,0 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.), (3S)-3-аминопиперидин-2,6-дион (72,4 мг, 0,5 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (3 мл), NMM (114,4 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.), НОВТ (61,1 мг, 0,4 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (86,7 мг, 0,4 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 1 мл воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (10:1). Неочищенный продукт очищали с помощью хиральной препаративной HPLC при следующих условиях: МТВЕ (0,1% DEA):EtOH=50:50, колонка: ChiralWHELK-014, размер: 6 \*50 мм, 3,5 мкм. Это обеспечивало получение 58,1 мг (18%) 4-[(2S)-2-((изопропил[(1r,3r)-3-(4-[[[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенокси]циклобутил]амино]метил)морфолин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамида в виде грязно-белого твердого вещества.

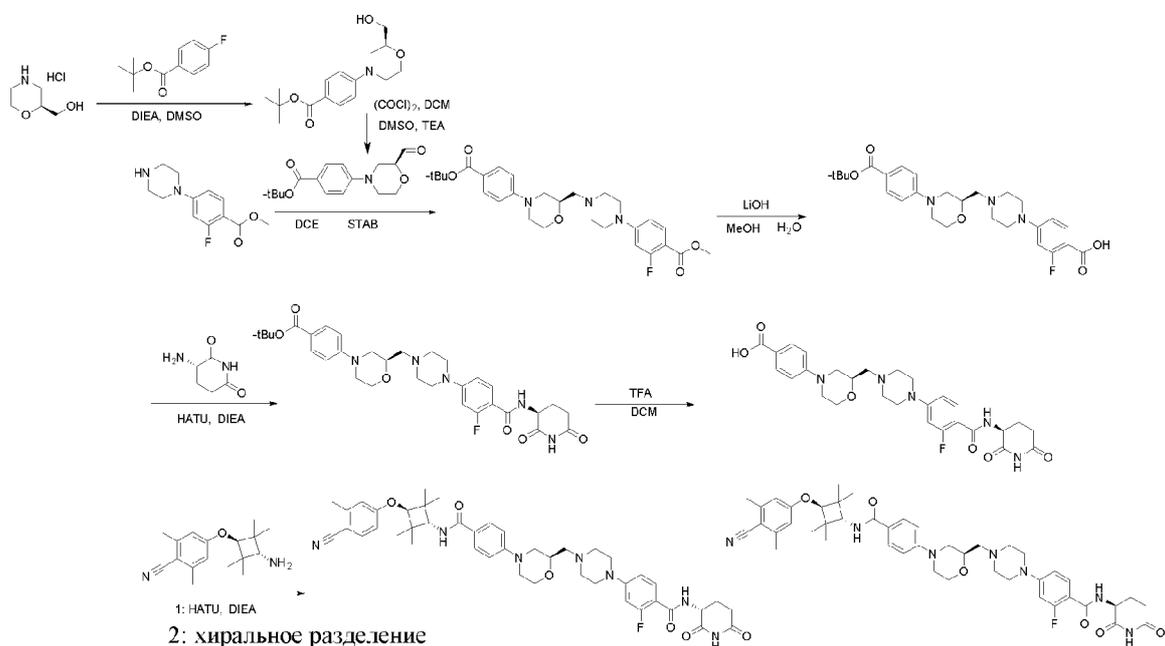
[757] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,85 (s, 1H), 8,52-8,15 (m, 1H), 7,88-7,72 (m, 2H), 7,71-7,57 (m, 2H), 7,56-7,35 (m, 1H), 7,15-6,87 (m, 2H), 6,86-6,70 (m, 2H), 6,69-6,59 (m, 1H), 6,58-6,40 (m, 1H), 4,95-4,63 (m, 2H), 4,40-4,23 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 3H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,47-3,40 (m,

1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 3H), 2,30-2,05 (m, 3H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 6H), 1,20-1,03 (m, 6H), 1,01-0,80 (m, 6H).

[758] LC-MS (ES<sup>+</sup>): масса/заряд 853,45 [MН<sup>+</sup>], tR=2,03 мин. (прогон 2,9 минуты).  
Химическая формула: C<sub>47</sub>H<sub>57</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>8</sub> [852,42].

[759] Пример 22. Синтез N-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-2-фтор-4-(4-[[[(2R)-4-(4-[[[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамида (соединения 48) и N-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-2-фтор-4-(4-[[[(2R)-4-(4-[[[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамида; бис(муравьиной кислоты) (соединения 49)

[760] Схема 17. Краткое описание синтеза соединений 48 и 49



[761] Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-[(2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]бензоата

[762] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали гидрохлорид [(2S)-морфолин-2-ил]метанола (200,00 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.) в DMSO (8,00 мл), к которому добавляли DIEA (841,37 мг, 6,51 ммоль, 5,00 экв.), трет-бутил-4-фторбензоат (383,22 мг, 1,95 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 ч. при 120°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли с помощью 50 мл DCM. Полученную смесь промывали с помощью 50 мл H<sub>2</sub>O и солевого раствора (3×50 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 180 мг (неочищенное вещество) трет-бутил-4-[(2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]бензоата в виде светло-желтого масла.

[763] LC-MS (ES<sup>+</sup>): масса/заряд 294,10 [M+H<sup>+</sup>], tR=0,93 мин. (прогон 1,9 минуты).

[764] Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-[(2S)-2-формилморфолин-4-ил]бензоата

[765] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (COCl)<sub>2</sub> (0,40 мл, 4,70 ммоль, 9,18 экв.) в DCM (20,00 мл), к которому добавляли DMSO (0,80 мл, 11,26 ммоль, 22,03 экв.) в DCM (6,00 мл) в течение 30 мин. при -78°C, после завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. с последующим добавлением раствора трет-бутил-4-[(2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]бензоата (150,00 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (6,00 мл) в течение 20 мин. при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин., затем Et<sub>3</sub>N (3,50 мл, 25,18 ммоль, 49,25 экв.) добавляли по каплям в течение 10 мин. Обеспечивали нагревание полученного раствора до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор разбавляли с помощью 50 мл DCM. Полученную смесь промывали с помощью 50 мл H<sub>2</sub>O и солевого раствора (3×50 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 120 мг (неочищенное вещество) трет-бутил-4-[(2S)-2-формилморфолин-4-ил]бензоата в виде желтого твердого вещества.

[766] Стадия 3. Синтез метил-4-(4-[[[(2R)-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)фенил]морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензоата

[767] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-4-[(2S)-2-формилморфолин-4-ил]бензоат (950 мг, 3,26 ммоль, 1,00 экв.), DCE (25 мл), MeOH (10 мл), метил-2-фтор-4-(пиперазин-1-ил)бензоат (780 мг, 3,26 ммоль, 1,00 экв.), СТАВ (690 мг, 3,26 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь промывали с помощью 1×60 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×60 мл дихлорметана и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (от 0%:100% до 30%:70%). Это обеспечивало получение 515 мг (31%) метил-4-(4-[[[(2R)-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)фенил]морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензоата в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ES<sup>+</sup>): масса/заряд 514,25 [MН<sup>+</sup>], tR=0,64 мин. (прогон 1,2 минуты).

[768] Стадия 4. Синтез 4-(4-[[[(2R)-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)фенил]морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензойной кислоты В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-4-(4-[[[(2R)-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)фенил]морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]-2-фторбензоат (540 мг, 1,05 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (40 мл), H<sub>2</sub>O (12 мл), LiOH·H<sub>2</sub>O (880 мг, 21,04 ммоль, 20,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 40°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Значение pH раствора регулировали до 7 при помощи смеси HCl/H<sub>2</sub>O (1 моль/л). Твердые вещества собирали с помощью фильтрации. Это обеспечивало получение 0,39 г (74%) 4-(4-

[[2R)-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)фенил]морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-фторбензойной кислоты в виде светло-желтого твердого вещества.

[769] LC-MS (ES+): масса/заряд 500,30 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub>=0,79 мин. (прогон 1,5 минуты).

[770] Стадия 5. Синтез трет-бутил-4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенил)пиперазин-1-ил]метил]морфолин-4-ил]бензоата В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 4-(4-[[2R)-4-[4-(трет-бутоксикарбонил)фенил]морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил)-2-фторбензойную кислоту (330 мг, 0,66 ммоль, 1,00 экв.), DMF (20 мл), HATU (380 мг, 0,99 ммоль, 1,50 экв.), раствор DIEA (850 мг, 6,62 ммоль, 10,00 экв.) в DMF (15 мл), (3S)-3-аминопиперидин-2,6-дион (130 мг, 1,02 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 1×100 мл солевого раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (15:1). Это обеспечивало получение 302 мг (74%) трет-бутил-4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенил)пиперазин-1-ил]метил]морфолин-4-ил]бензоата в виде коричневого твердого вещества.

[771] LC-MS (ES+): масса/заряд 610,30 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub>=0,57 мин. (прогон 1,2 минуты).

[772] Стадия 6. Синтез 4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенил)пиперазин-1-ил]метил]морфолин-4-ил]бензойной кислоты В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенил)пиперазин-1-ил]метил]морфолин-4-ил]бензоат (400 мг, 0,66 ммоль, 1,50 экв.), дихлорметан (20 мл), TFA (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (5:1). Это обеспечивало получение 113 мг (30%) 4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенил)пиперазин-1-ил]метил]морфолин-4-ил]бензойной кислоты в виде грязно-белого твердого вещества.

[773] LC-MS (ES+): масса/заряд 554,20 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub>=0,45 мин. (прогон 1,2 минуты).

[774] Стадия 7а. Синтез N-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-2-фтор-4-(4-[[2R)-4-(4-[[1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил)морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамида, соединения 48

[775] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенил)пиперазин-1-ил]метил]морфолин-4-ил]бензойную кислоту (90,00 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), DMF (12 мл), HATU (92,80 мг, 0,24 ммоль, 1,50 экв.), раствор DIEA (209,90 мг, 1,62 ммоль, 10,00 экв.) в DMF (2 мл), 2,6-диметил-4-[[1r,3r)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид]бензонитрил (61,00 мг, 0,20

ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь промывали с помощью 1×30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 1×50 мл солевого раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (15:1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной флеш-НPLC при следующих условиях: колонка, C18 с силикагелем; подвижная фаза, H<sub>2</sub>O/метанол=100%/0% с возрастанием до H<sub>2</sub>O/метанол=14%/86% за 45 мин.; детектор. Продукт очищали с помощью хирального разделения при следующих условиях: колонка: Chiralpak IC, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: DCM, подвижная фаза В: EtOH (8 ммоль/л NH<sub>3</sub>.MeOH; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент: от 50% В до 50% В за 11 мин.; 220/254 нм. Это обеспечивало получение 21,5 мг N-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-2-фтор-4-(4-[(2R)-4-(4-[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил)морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил)бензамида (предположительно установленная абсолютная стереохимия) в виде белого твердого вещества.

[776] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,85 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,87-6,72 (m, 4H), 4,73 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,77 (m, 5H), 2,77 (m, 3H), 2,60 (m, 6H), 2,43 (s, 5H), 2,18-1,92 (m, 4H), 1,22-1,12 (m, 14H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): масса/заряд 808,25 [M+H<sup>+</sup>], t<sub>R</sub>=1,21 мин. (прогон 3,00 минуты).

[777] Химическая формула: C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub> [807,41].

[778] Стадия 7b. Синтез N-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-2-фтор-4-(4-[(2R)-4-(4-[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил)морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил)бензамида, соединения 49

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил]-3-фторфенил)пиперазин-1-ил]метил]морфолин-4-ил]бензойную кислоту (90,00 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), DMF (12 мл), NATU (92,80 мг, 0,24 ммоль, 1,50 экв.), раствор DIEA (209,90 мг, 1,62 ммоль, 10,00 экв.) в DMF (2 мл), 2,6-диметил-4-[(1r,3r)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид]бензонитрил (61,00 мг, 0,20 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при комнатной температуре. Полученную смесь промывали с помощью 1×30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 1×50 мл солевого раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали с помощью колонки с силикагелем с применением смеси дихлорметан/метанол (15:1). Неочищенный продукт (90,00 мг) очищали с помощью препаративной флеш-НPLC при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, C18 с силикагелем; подвижная фаза, H<sub>2</sub>O/MeOH=100%/0% с возрастанием до

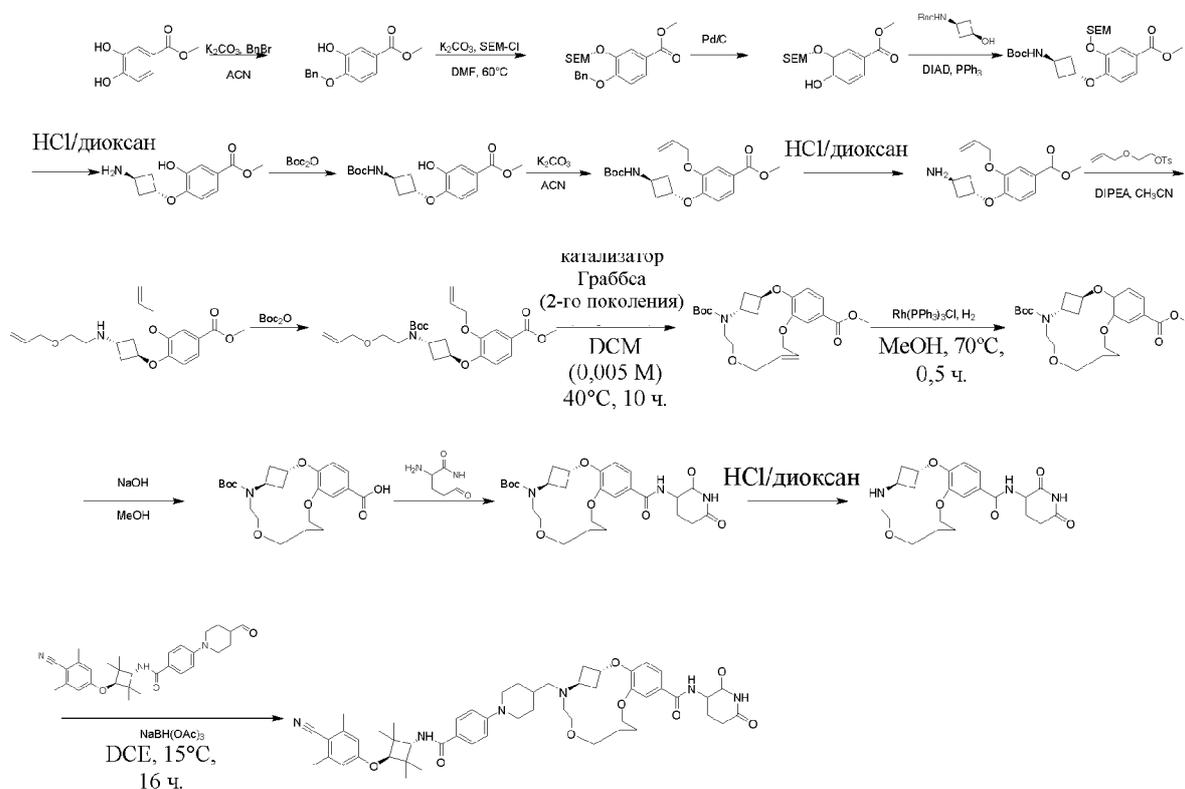
H<sub>2</sub>O/MeOH=14%/86% за 45 мин.; детектор. Продукт (60,00 мг) очищали с помощью хирального разделения при следующих условиях: колонка: Chiralpak IC, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: DCM, подвижная фаза В: EtOH (8 ммоль/л NH<sub>3</sub>.MeOH; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент: от 50 В до 50 В за 11 мин.; 220/254 нм; RT<sub>1</sub>: 5,86; RT<sub>2</sub>: 9,36; получали продукт. Это обеспечивало получение 11,2 мг N-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-2-фтор-4-(4-[[[(2R)-4-(4-[[[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]морфолин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]бензамида; бис(муравьиной кислоты) (предположительно установленная стереохимия) в виде белого твердого вещества.

[779] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,85 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,72 (m, 3H), 4,73 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,43-3,82 (m, 6H), 2,77 (m, 3H), 2,60 (m, 6H), 2,43 (m, 5H), 2,28-1,92 (m, 4H), 1,22 (s, 7H), 1,12 (s, 7H); LC-MS (ES<sup>+</sup>): масса/заряд 808,20 [M+H<sup>+</sup>], t<sub>R</sub>=1,17 мин. (прогон 3,00 минуты).

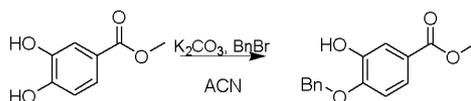
[780] Химическая формула: C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> [807,41].

[781] Пример 23. Синтез (31r,33r)-4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил]фенил)пиперидин-4-ил)метил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанациклододекафан-14-карбоксамид (соединения 64)

[782] Схема 18. Краткое описание синтеза соединения 64



[783] Стадия 1. Метил-4-бензилокси-3-гидроксibenзоат



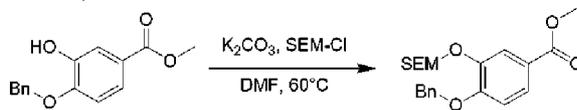
[784] К раствору метил-3,4-дигидроксибензоата (10,00 г, 59,47 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (8,22 г, 59,47 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (120 мл) добавляли бензилбромид (10,17 г, 59,47 ммоль, 7,06 мл, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. в атмосфере водорода. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 10:1) с получением метил-4-бензилокси-3-гидроксибензоата (12,00 г, 46,46 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

[785] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 259,1 [M+1] +.

[786] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69-7,57 (m, 2 H), 7,50-7,35 (m, 5 H), 6,97 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,82-5,70 (m, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 3,94-3,84 (m, 3 H).

[787] Химическая формула: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 258,27.

[788] Стадия 2. Получение метил-4-бензилокси-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензоата



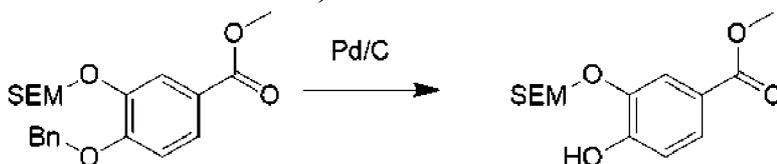
[789] К раствору метил-4-бензилокси-3-гидроксибензоата (2,30 г, 8,91 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (2,46 г, 17,81 ммоль, 2,00 экв.) и 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (4,45 г, 26,72 ммоль, 4,73 мл, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 10:1) с получением метил-4-бензилокси-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензоата (2,30 г, 5,92 ммоль, выход 66%) в виде бесцветного масла.

[790] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 411,1 [M+23] +.

[791] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83-7,79 (m, 1 H), 7,69-7,64 (m, 1 H), 7,45-7,34 (m, 5 H), 6,95-6,90 (m, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,86-3,80 (m, 2 H), 0,98-0,94 (m, 2 H), 0,00 (s, 9 H).

[792] Химическая формула: C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Si, молекулярная масса: 388,53.

[793] Стадия 3. Получение метил-4-гидрокси-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензоата

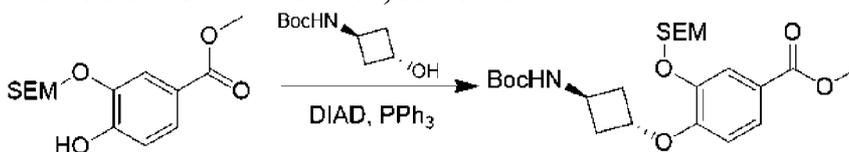


[794] К раствору метил-4-бензилокси-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензоата (6,25 г, 16,09 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (80 мл) добавляли катализатор, представляющий собой палладий на активированном угле (10%, 1,20 г), в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и 3 раза продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм) при 40°C в течение 12 ч. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-гидрокси-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензоата (3,70 г, 12,40 ммоль, выход 77%) в виде бесцветного масла.

[795] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,75 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 7,70-7,65 (m, 1 H), 6,95 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,30-5,24 (m, 2 H), 3,87-3,85 (m, 3 H), 3,81-3,76 (m, 2 H), 1,02-0,96 (m, 2 H), 0,01-0,01 (m, 9 H).

[796] Химическая формула: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Si, молекулярная масса: 298,41.

[797] Стадия 4. Получение метил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензоата



[798] К раствору метил-4-гидрокси-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензоата (3,70 г, 12,40 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)карбамата (2,32 г, 12,40 ммоль, 1,00 экв.) и трифенилфосфина (4,88 г, 18,60 ммоль, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,01 г, 14,88 ммоль, 2,89 мл, 1,20 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. в атмосфере азота. С помощью LCMS показывали, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 5:1) с получением метил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензоата (5,20 г, 11,12 ммоль, выход 89%) в виде бесцветного масла.

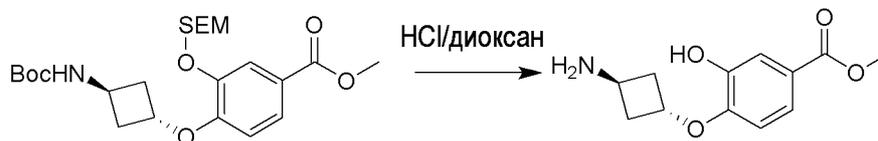
[799] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 490,3 [M+23] +.

[800] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 7,70-7,63 (m, 1 H), 6,64 (d,

$J=8,4$  Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,92-4,85 (m, 1 H), 4,84-4,70 (m, 1 H), 4,34-4,23 (m, 1 H), 3,87-3,86 (m, 3 H), 3,81 (dd,  $J=8,8, 7,6$  Гц, 2 H), 2,70-2,53 (m, 2 H), 2,44 (br d,  $J=6,0$  Гц, 2 H), 1,26 (d,  $J=6,0$  Гц, 9 H), 0,98-0,93 (m, 2 H), 0,00 (s, 9 H).

[801] Химическая формула:  $C_{23}H_{37}NO_7Si$ , молекулярная масса: 467,63.

[802] Стадия 5. Получение метил-4-(3-аминоциклобутокси)-3-гидроксибензоата



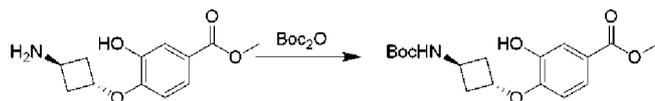
[803] К раствору метил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензоата (5,20 г, 11,12 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли смесь хлористоводородная кислота/диоксан (4 М, 24 мл, 8,63 экв.). Смесь перемешивали при  $35^{\circ}C$  в течение 1 ч. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-(3-аминоциклобутокси)-3-гидроксибензоата (1,90 г, 6,94 ммоль, выход 62%, гидрохлорид) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[804] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 238,1  $[M+1]^+$ .

[805]  $^1H$  ЯМР: (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,53 (br s, 1 H), 8,34 (br s, 3 H), 7,47-7,34 (m, 2 H), 6,76 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H), 5,05 (br d,  $J=4,4$  Гц, 1 H), 3,85 (br d,  $J=5,2$  Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,71-2,55 (m, 2 H), 2,49-2,41 (m, 2 H).

[806] Химическая формула:  $C_{12}H_{15}NO_4$ , молекулярная масса: 237,25.

[807] Стадия 6. Получение метил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]-3-гидроксибензоата

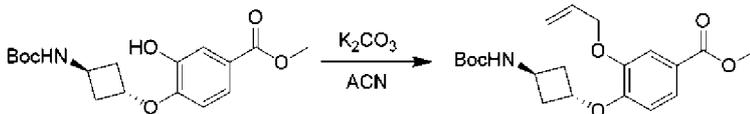


[808] К раствору метил-4-(3-аминоциклобутокси)-3-гидроксибензоата (1,90 г, 6,94 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,67 г, 7,64 ммоль, 1,75 мл, 1,10 экв.) и триэтиламин (1,40 г, 13,88 ммоль, 1,93 мл, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при  $25^{\circ}C$  в течение 12 ч. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1/1) с получением метил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]-3-гидроксибензоата (1,73 г, 5,13 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

[809]  $^1H$  ЯМР: (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,54-7,51 (m, 1 H), 7,50-7,46 (m, 1 H), 6,55 (d,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 4,83 (tt,  $J=6,8, 3,6$  Гц, 1 H), 4,73 (br d,  $J=13,6$  Гц, 1 H), 4,25 (br s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,60-2,51 (m, 2 H), 2,45-2,34 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H).

[810] Химическая формула: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>, молекулярная масса: 337,37.

[811] Стадия 7. Получение метил-3-аллилокси-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]бензоата



[812] К раствору метил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]-3-гидроксибензоата (1,73 г, 5,13 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (2,13 г, 15,38 ммоль, 3,00 экв.) и 3-бромпроп-1-ен (806,46 мг, 6,67 ммоль, 1,30 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (38,57 г, 182,00 ммоль, 2,50 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-3-аллилокси-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]бензоата (1,90 г, 5,03 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[813] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 278,2 [M+1-100] +.

[814] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,66-7,61 (m, 1 H), 7,58 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 6,66 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,17-6,06 (m, 1 H), 5,47 (dd, J=17,2, 1,6 Гц, 1 H), 5,33 (dd, J=10,4, 1,2 Гц, 1 H), 4,94-4,86 (m, 1 H), 4,65 (br d, J=5,2 Гц, 2 H), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,90 (s, 3 H), 2,74-2,62 (m, 2 H), 2,47 (br d, J=6,8 Гц, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

[815] Химическая формула: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>, молекулярная масса: 377,43.

[816] Общее число пиков, соответствующих атому H, из данных <sup>1</sup>H ЯМР: 26.

[817] Стадия 8.

[818] Получение метил-3-аллилокси-4-(3-аминоциклобутокси)бензоата



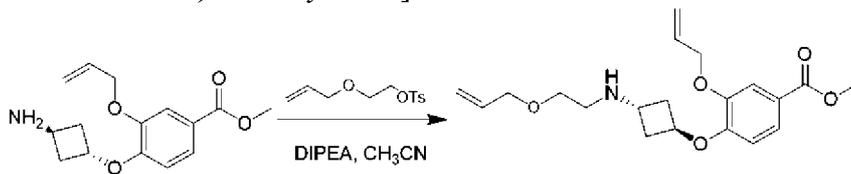
[819] К раствору метил-3-аллилокси-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]бензоата (1,90 г, 5,03 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) добавляли смесь хлороводородная кислота/диоксан (4 М, 18 мл, 13,72 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил-3-аллилокси-4-(3-аминоциклобутокси)бензоата (1,50 г, 4,78 ммоль, выход 94%, гидрохлорид) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[820] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,51-8,31 (m, 3 H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,48 (d, J=2,00 Гц, 1 H), 6,82 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,05 (ddt, J=17,2, 10,4, 5,2 Гц, 1 H), 5,41 (dq, J=17,2, 1,6 Гц, 1 H), 5,27 (dq, J=10,4, 1,6 Гц, 1 H), 5,16-5,03 (m, 1 H), 4,63 (dt, J=5,2, 1,6 Гц, 2 H), 3,88-3,81 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,66 (qd, J=7,2, 4,8 Гц, 2 H), 2,49-2,42 (m, 2 H).

[821] Химическая формула: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>, молекулярная масса: 277,32.

[822] Общее число пиков, соответствующих атому Н, из данных Н ЯМР: 20.

[823] Стадия 9. Получение метил-3-аллилокси-4-[3-(2-аллилоксиэтиламино)циклобутокси]бензоата



[824] К раствору метил-3-аллилокси-4-(3-аминоциклобутокси)бензоата (900,00 мг, 2,87 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) и 2-аллилоксиэтил-4-метилбензолсульфоната (588,15 мг, 2,29 ммоль, 0,80 экв.) в метилцианиде (15 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,11 г, 8,60 ммоль, 1,50 мл, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил-3-аллилокси-4-[3-(2-аллилоксиэтиламино)циклобутокси]бензоата (0,90 г, 2,49 ммоль, выход 86%) в виде желтого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

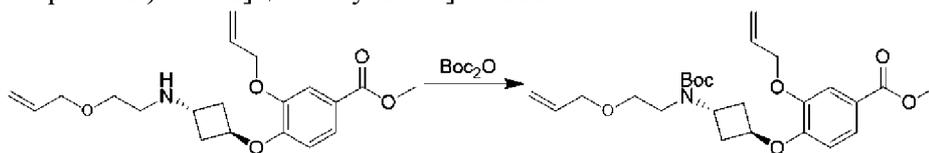
[825] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 362,3 [M+1] +.

[826] 1H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 6,08-5,93 (m, 1 H), 5,87-5,73 (m, 1 H), 5,42-5,32 (m, 1 H), 5,28-5,18 (m, 2 H), 5,16-5,05 (m, 1 H), 4,91 (td, J=7,2, 3,6 Гц, 1 H), 4,60-4,49 (m, 2 H), 3,96-3,87 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,69-3,60 (m, 3 H), 3,06-3,02 (m, 2 H), 2,84-2,73 (m, 2 H), 2,58-2,46 (m, 2 H), 2,00 (s, 1 H).

[827] Химическая формула: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>, молекулярная масса: 361,43.

[828] Общее число пиков, соответствующих атому Н, из данных Н ЯМР: 27.

[829] Стадия 10. Получение метил-3-аллилокси-4-[3-[2-аллилоксиэтил(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутокси]бензоата



[830] К раствору метил-3-аллилокси-4-[3-(2-аллилоксиэтиламино)циклобутокси]бензоата (0,90 г, 2,49 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (598,00 мг, 2,74 ммоль, 629,27 мкл, 1,10 экв.) и триэтиламин (504,00 мг, 4,98 ммоль, 693,19 мкл, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 10/1) с получением метил-3-аллилокси-4-[3-[2-аллилоксиэтил(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутокси]бензоата (0,53 г, 1,15 ммоль, выход 46%) в виде бесцветного масла.

[831] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 362,2 [M+1-100] +.

[832]  $^1\text{H}$  ЯМР: 400 МГц,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 7,55 (dd,  $J=8,4$ , 2,0 Гц, 1 H), 7,51-7,47 (m, 1 H), 6,56 (d,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 6,13-5,49 (m, 1 H), 5,82 (ddt,  $J=17,2$ , 10,6, 5,6 Гц, 1 H), 5,46-5,33 (m, 1 H), 5,26-5,15 (m, 2 H), 5,10 (dd,  $J=10,4$ , 1,6 Гц, 1 H), 4,75 (br t,  $J=6,4$  Гц, 1 H), 4,61-4,54 (m, 2 H), 4,52-4,41 (m, 1 H), 3,96-3,86 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,49-3,39 (m, 2 H), 3,37-3,25 (m, 2 H), 2,83-2,59 (m, 2 H), 2,57-2,40 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H).

[833] Химическая формула:  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_7$ , молекулярная масса: 461,55.

[834] Стадия 11. Получение 4-(трет-бутил)-14-метил-(31г,33г, E)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-9-ен-14,4-дикарбоксилата

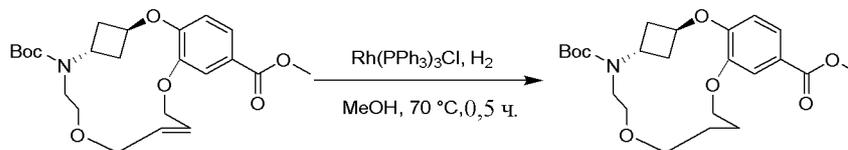


[835] К раствору метил-3-аллилокси-4-[3-[2-аллилоксиэтил(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутокси]бензоата (530,00 мг, 1,15 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (300 мл) добавляли трициклогексилфосфан бензилиден-[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]-дихлоррутения (234,00 мг, 0,27 ммоль, 0,24 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 5/1) с получением 4-(трет-бутил)-14-метил(31г,33г, E)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-9-ен-14,4-дикарбоксилата (110,00 мг, 0,25 ммоль, выход 22%) в виде желтого масла.

[836] LCMS: EW13161-309-P1B4, MS (ESI) масса/заряд: 334,1  $[\text{M}+1-100]^+$ .

[837] Химическая формула:  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ , молекулярная масса: 433,49.

[838] Стадия 12. Получение 4-(трет-бутил)-14-метил(31г,33г)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-14,4-дикарбоксилата



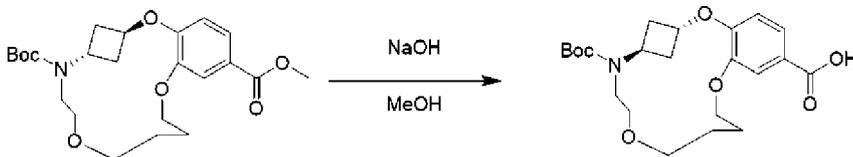
[839] К раствору O23-трет-бутил-14-метил(31г,33г, E)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-9-ен-14,4-дикарбоксилата (110,00 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (2 мл) добавляли трифенилфосфанхлорродий (23,00 мг, 0,03 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 0,5 ч. в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). LCMS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=3:1,  $R_f=0,4$ ) с получением 4-(трет-бутил)-14-метил(31г,33г)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-14,4-дикарбоксилата (90 мг, 0,21 ммоль, выход 81%) в виде

желтого масла.

[840] LCMS: EW13161-311-P1A, MS (ESI) масса/заряд: 336,4 [M+1-100] +.

[841] Химическая формула: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub>, молекулярная масса: 435,57.

[842] Стадия 13. Получение (31г,33г)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-14-карбоновой кислоты



[843] К раствору 4-(трет-бутил)-14-метил(31г,33г)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-14,4-дикарбоксилата (180,00 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли гидроксид натрия (66,00 мг, 1,65 ммоль, 4,00 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и регулировали pH до 5-6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М). Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (31г,33г)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-14-карбоновой кислоты (140,00 мг, 0,33 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества.

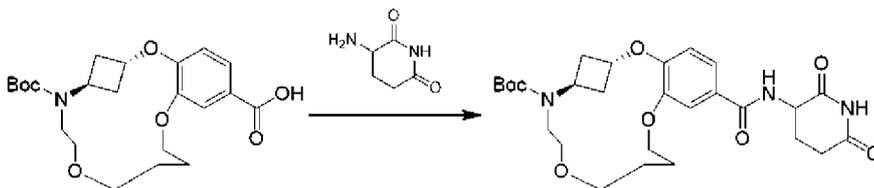
[844] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 322,2 [M+1-100] +.

[845] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,83-12,58 (m, 1 H), 7,61-7,51 (m, 2 H), 7,15-7,05 (m, 1 H), 4,91 (br t, J=5,6 Гц, 1 H), 4,50-4,33 (m, 1 H), 4,13-4,00 (m, 2 H), 3,49-3,43 (m, 2 H), 3,41-3,37 (m, 2 H), 2,77-2,61 (m, 2 H), 2,55-2,52 (m, 2 H), 2,30-2,16 (m, 2 H), 1,89-1,77 (m, 2 H), 1,70-1,59 (m, 2 H), 1,45-1,37 (m, 9 H).

[846] Химическая формула: C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>, молекулярная масса: 421,48.

[847] Общее число пиков, соответствующих атому H, из данных <sup>1</sup>H ЯМР: 31.

[848] Стадия 14. Получение трет-бутил(31г,33г)-14-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-4-карбоксилата



[849] К раствору (31г,33г)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-14-карбоновой кислоты (140,00 мг, 0,33 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (2 мл) добавляли триэтиламин (134,00 мг, 1,33 ммоль, 184,93 мкл, 4,00 экв.), 1-гидроксибензотриазол (58,00 мг, 0,43 ммоль, 1,30 экв.), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (82,00 мг, 0,43 ммоль, 1,30 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-дион (71,00 мг, 0,43 ммоль, 1,30 экв., гидрохлорид). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась.

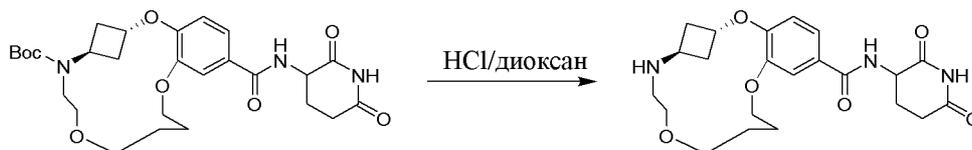
Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 5/1 до 0/1) с получением трет-бутил(31r,33r)-14-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанациклододекафан-4-карбоксилата (170,00 мг, 0,32 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества.

[850] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 432,3 [M+1-100] +.

[851] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02-7,89 (m, 1 H), 7,43 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 7,35-7,27 (m, 1 H), 6,89 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,82 (br d, J=5,2 Гц, 1 H), 4,80 (br s, 1 H), 4,66 (dt, J=12,8, 5,2 Гц, 1 H), 4,59-4,43 (m, 1 H), 4,14 (br d, J=4,0 Гц, 1 H), 3,49-3,42 (m, 2 H), 3,37 (br t, J=5,2 Гц, 4 H), 2,84-2,62 (m, 5 H), 2,34 (br t, J=8,4 Гц, 2 H), 1,95-1,81 (m, 3 H), 1,67 (dt, J=12,8, 6,4 Гц, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

[852] Химическая формула: C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>, молекулярная масса: 531,60.

[853] Стадия 15. Получение диметил-4-[8-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-6-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксициклобутил]-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензойной кислоты

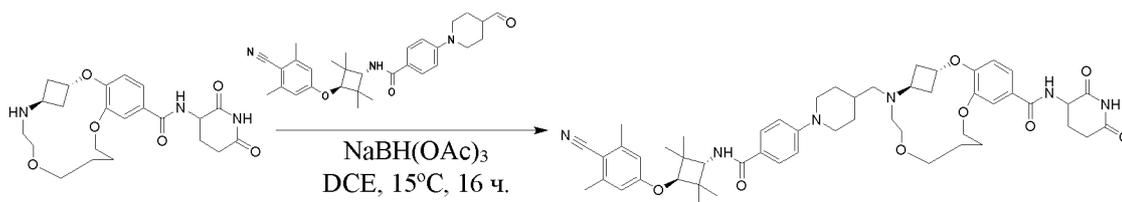


[854] К раствору трет-бутил-16-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-34,35,36-триокса-29-азатрициклоэйкоза-3,5(16),17-триен-29-карбоксилата (170,00 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли смесь хлористоводородная кислота/диоксан (4 М, 1 мл, 12,51 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-28,29,30-триокса-22-азатрициклоэйкоза-,2(13),14-триен-13-карбоксамида (148,00 мг, 0,32 ммоль, выход 98%, гидрохлорид) в виде белого твердого вещества.

[855] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 432,3 [M+1] +.

[856] Химическая формула: C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, молекулярная масса: 431,48.

[857] Стадия 16. Получение (31r,33r)-4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанациклододекафан-14-карбоксамида, соединения 64



[858] К раствору N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-28,29,30-триокса-22-азатрициклоэкоза-,2(13),14-триен-13-карбоксамид (148,00 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид) в дихлорметане (5 мл) добавляли N-[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-формил-1-пиперидил)бензамид (169,00 мг, 0,34 ммоль, 1,10 экв.), триэтиламин (32,00 мг, 0,31 ммоль, 44,02 мкл, 1,00 экв.) и уксусную кислоту (38,00 мг, 0,63 ммоль, 36,18 мкл, 2,00 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем к смеси добавляли триацетоксидборгидрид натрия (201,00 мг, 0,95 ммоль, 3,00 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метиловый спирт=10:1, R<sub>f</sub>=0,4) с получением желтого масла. Желтое масло дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Shim-pack C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; V%: от 30% до 60%, 10 мин.) с получением (31г,33г)-4-(((1г,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензола-3(1,3)-циклобутанациклододекафан-14-карбоксамид (76,90 мг, 0,08 ммоль, выход 26%, чистота 99%, формиат) в виде белого твердого вещества.

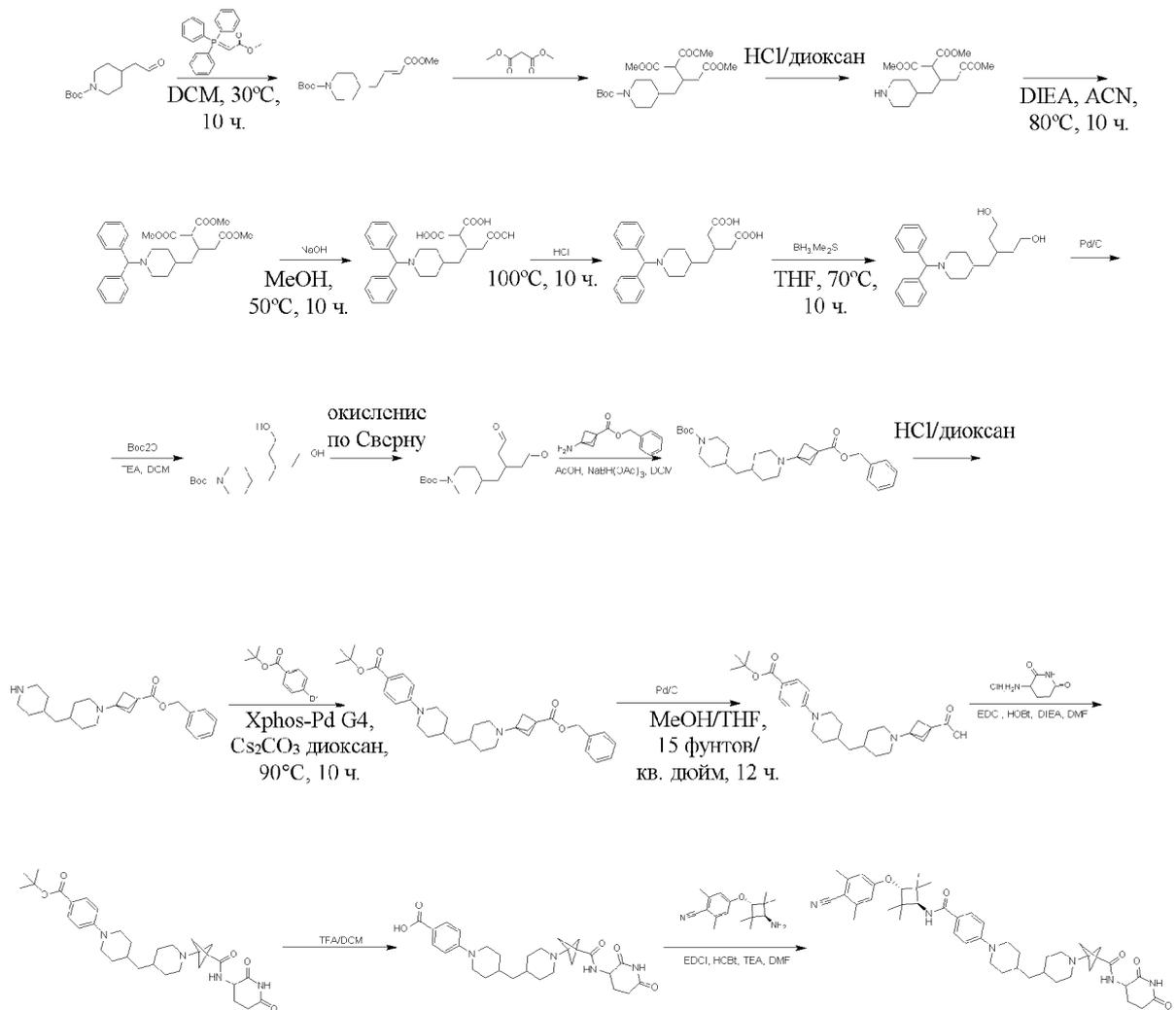
[859] QC-LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 903,1 [M] +.

[860] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,88-10,82 (m, 1 H), 8,61 (br d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,78-7,70 (m, 2 H), 7,58-7,45 (m, 3 H), 7,01-6,9 (m, 3 H), 6,74 (s, 2 H), 4,83 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 4,16-4,01 (m, 4 H), 3,93-3,78 (m, 2 H), 3,58-3,47 (m, 2 H), 3,39-3,37 (m, 2 H), 2,81-2,72 (m, 2 H), 2,64-2,54 (m, 1 H), 2,44 (s, 6 H), 2,31-2,23 (m, 3 H), 2,22-2,12 (m, 2 H), 2,11-2,03 (m, 4 H), 1,96 (dt, J=6,4, 4,0 Гц, 1 H), 1,85-1,71 (m, 5 H), 1,66-1,54 (m, 3 H), 1,12 (s, 6 H), 1,17-1,11 (m, 8 H).

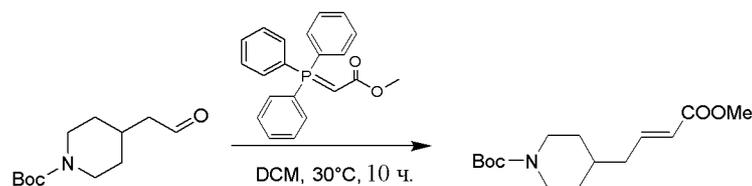
[861] Химическая формула: C<sub>52</sub>H<sub>66</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>, молекулярная масса: 903,12.

[862] Пример 24. Синтез 3-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (соединения 70)

[863] Схема 19. Краткое описание синтеза соединения 70



[864] Стадия 1. Получение трет-бутил-4-[(E)-4-метокси-4-оксобут-2-енил]пиперидин-1-карбоксилата



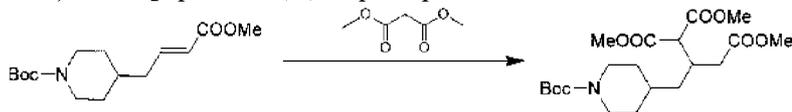
[865] К раствору трет-бутил-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 22,00 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл) добавляли метил-2-(трифенилфосфанилиден)ацетат (8,09 г, 24,20 ммоль, 1,10 экв.). Затем смесь перемешивали в течение 10 ч. при 30°C. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли с помощью смеси (петролейный эфир:этилацетат=10:1, 100 мл). Затем смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[(E)-4-метокси-4-оксо-бут-2-енил]пиперидин-1-карбоксилата (6,20 г, 21,88 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного масла,

которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[866]  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6,79-6,93 (m, 1 H), 5,76 (dt,  $J=15,6$ , 1,2 Гц, 1 H), 3,95-4,07 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 2,61 (td,  $J=12,8$ , 2,8 Гц, 2 H), 2,04-2,17 (m, 2 H), 1,56-1,64 (m, 2 H), 1,44-1,56 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 0,99-1,13 (m, 2 H).

[867] Химическая формула:  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ , молекулярная масса: 283,36.

[868] Стадия 2. Получение триметил-2-[(1-третбутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилата



[869] К раствору карбоната цезия (28,06 г, 86,11 ммоль, 4,00 экв.) в  $N,N$ -диметилформамиде (100 мл) добавляли диметилпропандиоат (5,69 г, 43,05 ммоль, 4,95 мл, 2,00 экв.) при  $30^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 30 мин. при  $30^\circ\text{C}$ . Затем к смеси добавляли трет-бутил-4-[( $E$ )-4-метокси-4-оксобут-2-енил]пиперидин-1-карбоксилат (6,10 г, 21,53 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивали в течение 10 ч. при  $60^\circ\text{C}$ . Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водой (500 мл). Органический слой промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=20:1~10:1~5:1) с получением триметил-2-[(1-третбутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилата (8,10 г, 19,50 ммоль, выход 90%) в виде бесцветного масла.

[870]  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,95-4,05 (m, 2 H), 3,51-3,72 (m, 11 H), 2,55-2,68 (m, 3 H), 2,47-2,55 (m, 1 H), 2,32-2,40 (m, 1 H), 1,60-1,69 (m, 1 H), 1,57 (br s, 1 H), 1,29-1,43 (m, 10 H), 1,23-1,29 (m, 1 H), 0,92-1,10 (m, 2 H).

[871] Химическая формула:  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_8$ , молекулярная масса: 415,48.

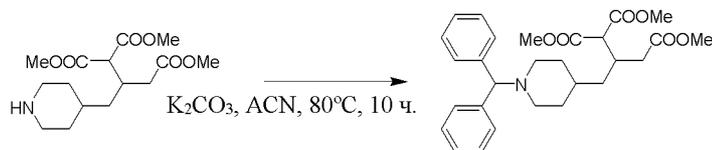
[872] Стадия 3. Получение триметил-2-(4-пиперидилметил)пропан-1,1,3-трикарбоксилата



[873] К раствору триметил-2-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилата (8,10 г, 19,50 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл) добавляли смесь хлороводородная кислота/диоксан (4 М, 58 мл, 11,83 экв.). Затем смесь перемешивали в течение 30 мин. при  $30^\circ\text{C}$ . Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением триметил-2-(4-пиперидилметил)пропан-1,1,3-трикарбоксилата (6,80 г, 19,33 ммоль, выход 99%, гидрохлоридная соль) в виде белого

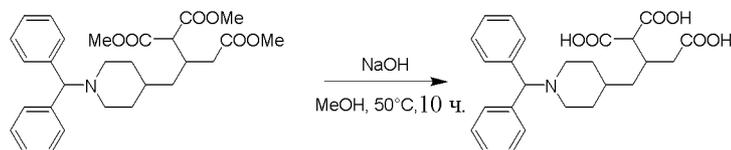
твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[874] Стадия 4. Получение триметил-2-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилата



[875] К раствору триметил-2-(4-пиперидилметил)пропан-1,1,3-трикарбоксилата (6,80 г, 21,56 ммоль, 1,00 экв., гидрохлоридная соль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли йодид калия (357,94 мг, 2,16 ммоль, 0,10 экв.), карбонат калия (8,94 г, 64,69 ммоль, 3,00 экв.) и [бром(фенил)метил]бензол (6,39 г, 25,88 ммоль, 1,20 экв.). Затем смесь перемешивали в течение 10 ч. при 80°C. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1~5:1~1:1) с получением триметил-2-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилата (8,30 г, 17,23 ммоль, выход 79%) в виде бесцветного масла.

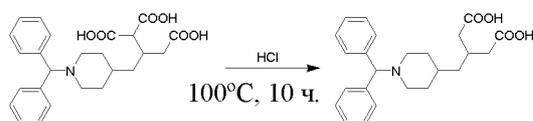
[876] Стадия 5. Получение 2-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоновой кислоты



[877] К раствору триметил-2-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилата (8,3 г, 17,23 ммоль, 1,00 экв.) в воде (25 мл) и метаноле (100 мл) добавляли гидроксид натрия (2,76 г, 68,94 ммоль, 4,00 экв.). Затем смесь перемешивали в течение 1 ч. при 100°C. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоновой кислоты (7,50 г, 17,06 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[878] LCMS: MS (ESI)  $m/z$ : 440.2[M+1]<sup>+</sup>.

[879] Стадия 6. Получение 3-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пентандиовой кислоты

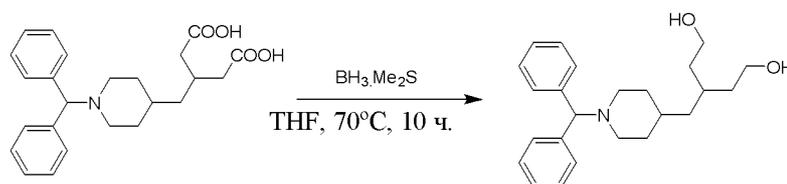


[880] К раствору 2-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоновой кислоты (7,50 г, 17,06 ммоль, 1,00 экв.) в воде (50 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (12 М, 7 мл, 4,98 экв.). Затем смесь перемешивали в течение 10 ч. при 100°C. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли водой (50 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пентандиовой кислоты (5,00 г, 12,64 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[881] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 396,2 [M+1] +.

[882] Химическая формула: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>, молекулярная масса: 395,49.

[883] Стадия 7. Получение 3-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пентан-1,5-диола

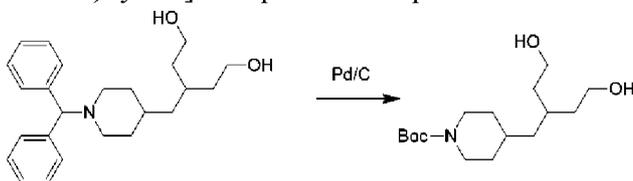


[884] К раствору 3-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пентандиовой кислоты (5,0 г, 12,64 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (300 мл) добавляли по каплям комплекс борандиметилсульфид (10 М, 3,79 мл, 3,00 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали в течение 10 ч. при 80°C. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь гасили при помощи смеси гидрохлорид/метанол (4 М, 20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при 60°C. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метилловый спирт:метанол=100:1~40:1~20:1) с получением 3-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пентан-1,5-диола (3,10 г, 8,43 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества.

[885] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 368,2 [M+1] +.

[886] Химическая формула: C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>, молекулярная масса: 367,52.

[887] Стадия 8. Получение трет-бутил-4-[4-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)бутил]пиперидин-1-карбоксилата



[888] К раствору 3-[(1-бензгидрил-4-пиперидил)метил]пентан-1,5-диола (3,10 г, 8,43 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (50 мл) добавляли триэтиламин (1,71 г, 16,87 ммоль, 2,35 мл, 2,00 экв.), ди-трет-бутилдикарбонат (2,21 г, 10,12 ммоль, 2,33 мл, 1,20 экв.) и катализатор, представляющий собой палладий на активированном угле (200 мг, чистота 10%). Затем смесь продували и дегазировали водородом три раза. Смесь перемешивали в течение 10 ч. при 30°C в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). LCMS показала, что

реакция завершилась. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1~1:1) с получением трет-бутил-4-[4-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)бутил]пиперидин-1-карбоксилата (1,70 г, 5,64 ммоль, выход 66%) в виде бесцветного масла.

[889] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 302,2 [M+1] +.

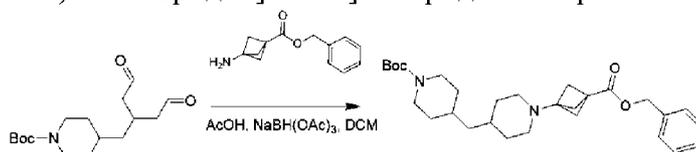
[890] Химическая формула: C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>, молекулярная масса: 301,42.

[891] Стадия 9. Получение трет-бутил-4-[4-оксо-2-(2-оксоэтил)бутил]пиперидин-1-карбоксилата



[892] К раствору оксалилхлорида (2,74 г, 21,56 ммоль, 1,89 мл, 10,00 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям раствор диметилсульфоксида (2,02 г, 25,88 ммоль, 2,02 мл, 12,00 экв.) в дихлорметане (5 мл) при -70°C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при -70°C. Затем к смеси добавляли раствор трет-бутил-4-[4-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)бутил]пиперидин-1-карбоксилата (650 мг, 2,16 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5 мл) при -70°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч. при -70°C. Затем к смеси добавляли по каплям триэтиламин (4,36 г, 43,13 ммоль, 6,00 мл, 20,00 экв.) при -70°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показала, что реакция завершилась. Смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=30:1~20:1~5:1) с получением трет-бутил-4-[4-оксо-2-(2-оксоэтил)бутил]пиперидин-1-карбоксилата (630 мг, 2,12 ммоль, выход 98%) в виде бесцветного масла.

[893] Стадия 10. Получение трет-бутил-4-[[1-(1-бензилоксикарбонил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)-4-пиперидил]метил]пиперидин-1-карбоксилата



[894] К раствору бензил-3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (591,25 мг, 2,33 ммоль, 1,10 экв., гидрохлоридная соль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ацетат натрия (347,57 мг, 4,24 ммоль, 2,00 экв.) и трет-бутил-4-[4-оксо-2-(2-оксоэтил)бутил]пиперидин-1-карбоксилат (630 мг, 2,12 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при 30°C. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (897,97 мг, 4,24 ммоль, 2,00 экв.) и перемешивали в течение 0,5 ч. при 30°C. LCMS

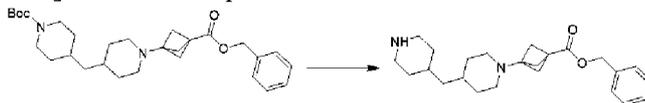
показала, что реакция завершилась. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1~5:1~1:1) с получением трет-бутил-4-[[1-(1-бензилоксикарбонил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)-4-пиперидил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (560 мг, 1,16 ммоль, выход 54%) в виде бесцветного масла.

[895] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 483,3 [M+1] +.

[896] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,31-7,42 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 3,97-4,14 (m, 2 H), 2,88 (br d, J=11,6 Гц, 2 H), 2,68 (br t, J=12,4 Гц, 2 H), 2,09 (s, 6 H), 1,95-2,04 (m, 2 H), 1,62-1,74 (m, 4 H), 1,45-1,51 (m, 10 H), 1,30-1,38 (m, 1 H), 1,14-1,25 (m, 4 H), 1,06 (qd, J=12,4, 4,4 Гц, 2 H).

[897] Химическая формула: C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 482,65.

[898] Стадия 11. Получение бензил-3-[4-(4-пиперидилметил)-1-пиперидил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата

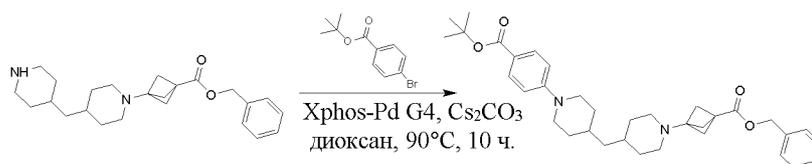


[899] К раствору трет-бутил-4-[[1-(1-бензилоксикарбонил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)-4-пиперидил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (560 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли смесь хлористоводородная кислота/диоксан (4 M, 4 мл, 15,32 экв.). Затем смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при 30°C. Тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-3-[4-(4-пиперидилметил)-1-пиперидил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (480 мг, 1,15 ммоль, выход 98%, гидрохлоридная соль) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

[900] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,78-12,03 (m, 1 H), 8,68-9,15 (m, 2 H), 7,28-7,49 (m, 5 H), 5,15 (s, 2 H), 3,32 (br d, J=12,0 Гц, 2 H), 3,21 (br d, J=12,0 Гц, 2 H), 2,79 (квин., J=12,0 Гц, 4 H), 2,29-2,37 (m, 6 H), 1,70-1,88 (m, 4 H), 1,54-1,68 (m, 2 H), 1,37-1,51 (m, 2 H), 1,21-1,36 (m, 2 H), 1,14 (br t, J=7,2 Гц, 2 H).

[901] Химическая формула: C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, молекулярная масса: 455,46.

[902] Стадия 12. Получение бензил-3-[4-[[1-(4-третбутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата



[903] К раствору бензил-3-[4-(4-пиперидилметил)-1-пиперидил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (100 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.,

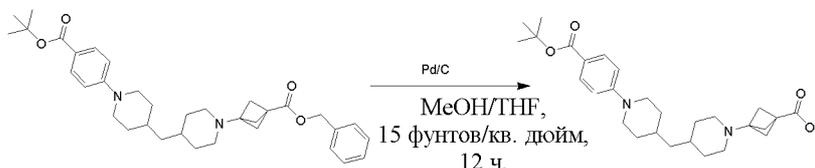
гидрохлоридная соль) в диоксане (8 мл) добавляли метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2,4,6-три-изо-пропил-1,1-бифенил)(2-метиламино-1,1-бифенил-2-ил)палладий(II) (21 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) и трет-бутил-4-бромбензоат (123 мг, 0,48 ммоль, 2,00 экв.), карбонат цезия (233 мг, 0,72 ммоль, 3,00 экв.). Затем смесь перемешивали в течение 10 ч. при 100°C. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1~5:1~1:1) с получением бензил-3-[4-[[1-(4-третбутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (130 мг, 232,66 мкмоль, выход 48%) в виде желтого твердого вещества.

[904] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 483,3 [M+1] +.

[905] <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,81-7,93 (m, 2 H), 7,31-7,45 (m, 5 H), 6,86 (d, J=9,2 Гц, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,85 (br d, J=12,8 Гц, 2 H), 2,86-2,99 (m, 2 H), 2,81 (td, J=12,4, 2,4 Гц, 2 H), 1,95-2,20 (m, 8 H), 1,74 (br t, J=12,8 Гц, 4 H), 1,53-1,65 (m, 10 H), 1,31-1,46 (m, 1 H), 1,25-1,31 (m, 4 H), 1,17-1,24 (m, 2 H).

[906] Химическая формула: C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 482,65.

[907] Стадия 13. Получение 3-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты

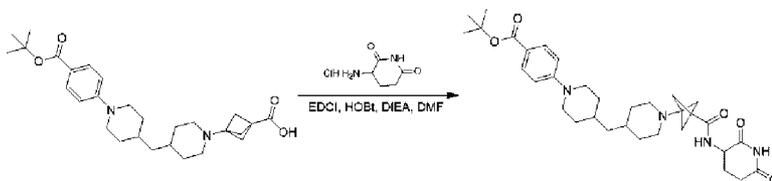


[908] К раствору бензил-3-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в смешанном растворителе метанола (15 мл) и тетрагидрофурана (5 мл) добавляли палладий на активированном угле (100 мг, чистота 10%) в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. С помощью LCMS определяли необходимое значение массы продукта. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали под вакуумом с получением 3-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (83 мг, неочищенное вещество) в виде светло-желтого твердого вещества.

[909] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 469,3 [M+1] +.

[910] Химическая формула: C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, молекулярная масса: 468,63.

[911] Стадия 14. трет-Бутил-4-[4-[[1-[1-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бензоат

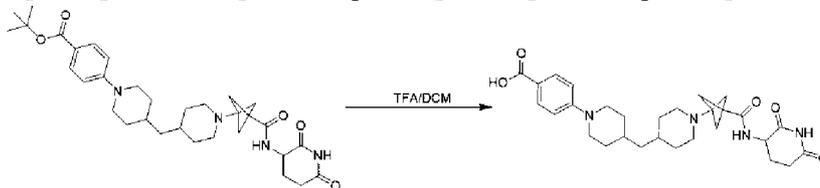


[912] К раствору 3-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (83 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (29 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв., гидрохлоридная соль) в диметилформамиде (5 мл) добавляли гидроксibenзотриазол (35 мг, 0,27 ммоль, 1,50 экв.), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (51 мг, 0,26 ммоль, 1,50 экв.) и диизопропилэтиламин (115 мг, 0,89 ммоль, 5,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. LCMS указывала на то, что реакция прошла успешно. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение дополнительных 2 ч. К смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол=20:1) с получением трет-бутил-4-[4-[[1-[1-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бензоата (63 мг, 0,11 ммоль, выход 60%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества.

[913] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 579,3 [M+1] +.

[914] Химическая формула: C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 578,74.

[915] Стадия 15. Получение 4-[4-[[1-[1-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бензойной кислоты

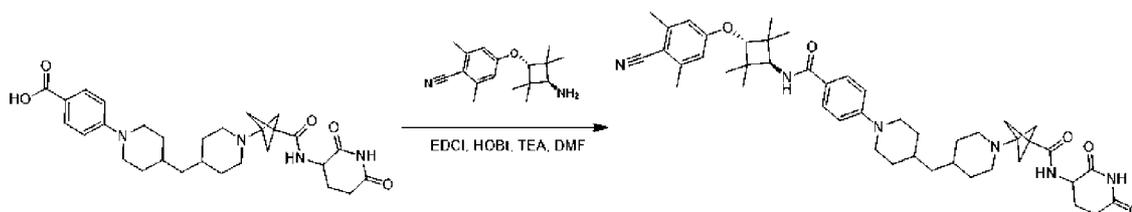


[916] К раствору трет-бутил-4-[4-[[1-[1-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бензоата (40 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-[[1-[1-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бензойной кислоты (43 мг, неочищенное вещество, трифторуксусная соль) в виде светло-желтого масла, которое непосредственно применяли для следующей стадии.

[917] LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 523,2 [M+1] +.

[918] Химическая формула: C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 522,64.

[919] Стадия 16. Получение 3-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид, соединения 70



[920] К раствору 4-[4-[[1-[1-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]бензойной кислоты (43 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв., трифторуксусная соль) и 4-(3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)-2,6-диметилбензонитрила (33 мг, 0,11 ммоль, 1,50 экв., гидрохлорид) в диметилформамиде (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (44 мг, 0,33 ммоль, 5,00 экв.), гидроксибензотриазол (14 мг, 0,10 ммоль, 1,50 экв.), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (19 мг, 0,10 ммоль, 1,50 экв.). Затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при 30°C. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 \* 25 \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: от 30% до 51%, 7 мин.) с получением 3-[4-[[1-[4-[[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]фенил]-4-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (16,6 мг, 0,02 ммоль, выход 30%, чистота 96%) в виде белого твердого вещества.

[921] QC-LCMS: MS (ESI) масса/заряд: 777,3 [M+1] +.

[922] 1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$ : 10,67-10,92 (m, 1 H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 7,47 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 6,95 (d, J=9,0 Гц, 2 H), 6,66-6,78 (m, 2 H), 4,48-4,59 (m, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 4,04 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 3,84 (br d, J=12,2 Гц, 2 H), 2,70-2,84 (m, 5 H), 2,39-2,48 (m, 7 H), 1,80-2,04 (m, 10 H), 1,61-1,76 (m, 4 H), 1,50-1,60 (m, 1 H), 1,26-1,39 (m, 1 H), 1,22 (s, 6 H), 1,10-1,18 (m, 10 H), 1,00-1,10 (m, 2 H).

[923] Химическая формула: C<sub>46</sub>H<sub>60</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>, молекулярная масса: 777,01.

[924] Пример 25. 1H ЯМР и масс-спектрометрия

[925] Данные 1H ЯМР и масс-спектрометрии для соединений по настоящему изобретению представлены ниже в таблице 3.

[926] ТАБЛИЦА 3. Данные 1H ЯМР и масс-спектрометрии для соединений по настоящему изобретению

№ соединения	Название соединения	Точная масса	Наблю- даемое значение масса/за- ряд [M+1]+	Данные 1H ЯМР
1	4-(4-(((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-Циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пип	807,411961	808,63	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,84 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,49 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,74-6,86 (m, 2H), 6,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,55

	еридин-4- ил)метил)пиперазин-1- ил)-N-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-2-фторбензамид			(dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,69-4,78 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,31 (s, 4H), 2,73-2,85 (m, 3H), 2,54 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2,49 (s, 4H), 2,21 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,06-2,16 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 3H), 1,23 (s, 6H), 1,22-1,17 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).
2	N-((1R,3R)-3-(4-Циано- 3,5-диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил )-6-(4-((4-(4-((2,6- диоксопиперидин-3- ил)карбамоил)фенил)п иперазин-1- ил)метил)пиперидин-1- ил)пиридазин-3- карбоксамид	789,432616	790,75333 33	1H ЯМР (300 МГц, CDC13) $\delta$ 8,13 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 3H), 6,58 (m, 2H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,57-4,52 (m, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 3H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 3H), 2,80-2,75 (m, 3H), 2,49 (m, 5H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,39-1,11 (m, 19H).
3	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор- 4-цианофенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил )-6-(4-((4-(4-((2,6- диоксопиперидин-3- ил)карбамоил)фенил)п иперазин-1- ил)метил)пиперидин-1- ил)пиридазин-3- карбоксамид	795,362343	796,68	1H ЯМР (300 МГц, DMSO) $\delta$ 10,81 (s, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,77-7,45 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05-6,97 (m, 3H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 3H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 4H), 1,28-1,03 (m, 15H).
4	3-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3- (3-Хлор-4- цианофенокси)-2,2,4,4- тетраметилциклобутил )карбамоил)фенил)пип еридин-4- ил)метил)пиперазин-1- ил)-N-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)бензамид	793,371845	794,69	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,86 (s, 1H), 8,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,02 (dd, J=8,8, 2,4, 1H), 6,97 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,72-4,84 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,87 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,16-3,28 (m, 6H), 2,75-2,88 (m, 3H), 2,53-2,61 (m, 4H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 3H), 1,23 (s, 6H), 1,20 (s, 1H), 1,14 (s, 6H).
5	5-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3- (4-Циано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил	788,437367	789,63	1H ЯМР (CD3OD, 300 МГц) $\delta$ 8,42 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 6,71 (s, 2H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,38-3,35 (m, 5H), 2,89-2,79

	)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)никотинамид			(m, 3H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,47 (s, 6H), 2,33 (d, 2H), 2,25-2,16 (m, 3H), 1,39-1,31 (m, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).
6	5-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-Циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид	805,432696	806,635	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,29 (s, 3H), 7,75 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,24 (s, 0H), 3,93 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,90 (d, J=12,4 Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,37-1,27 (m, 6H), 1,22 (s, 3H).
7	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамид	793,371845	794,69	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,82 (s, 1H), 8,47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (t, J=8,8 Гц, 4H), 7,48 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,02-6,95 (m, 5H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 3,29-3,27 (m, 6H), 2,80 (br t, J=12,0 Гц, 3H), 2,57-2,52 (m, 4H), 2,24 (br s, 2H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,18 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 1,13 (s, 6H).
8	5-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид	811,362424	812,68	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,83 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,80 (dt, J=11,6, 5,3 Гц, 1H), 4,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,87 (d, J=12,7 Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,85-2,68 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (s, 1H), 2,01 (tt, J=12,7, 6,0 Гц, 1H), 1,93 (d, J=14,4 Гц, 1H), 1,26 (d, J=17,1 Гц, 14H), 0,92-0,83 (m, 1H), 0,13-0,04 (m, 1H), 0,09 (s, 14H).
9	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1R,3R)-3-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-	838,393309	839,71666 67	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,87 (s, 1H), 8,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,57-8,64 (m, 1H), 8,27-8,39 (m, 2H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,44 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,29-7,42 (m, 2H), 7,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 4,67-4,82 (m,

	ил)карбамоил)феноксид) циклобутил)(изопропил) амино)метил)пиперидин-1-ил) пиразин-2-карбоксамид			1,6H), 4,31-4,58 (m, 3,5H), 3,96 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,56-3,69 (m, 1H), 2,75-3,02 (m, 5H), 2,34-2,41 (m, 2H), 2,25 (br d, J=6,8 Гц, 2H), 2,10-2,19 (m, 2,5H), 1,93-2,10 (m, 1,6H), 1,86 (br d, J=10,5 Гц, 2H), 1,70 (br s, 1H), 1,19 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 0,99-1,11 (m, 2H), 0,93 (br d, J=6,4 Гц, 6 H).
10	4-(4-(((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-Циано-3,5-диметилфеноксид)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид	788,437367	789,75	1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,77 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,63 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,77 (dd, J=6,0, 2,7 Гц, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,13 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,80 (dt, J=12,5, 6,1 Гц, 1H), 4,15 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,87 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2,92-2,74 (m, 4H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,34 (s, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,25 (d, J=14,1 Гц, 12H), 0,85 (s, 1H), 0,13-0,04 (m, 1H), 0,09 (s, 12H).
11	N-((1R,3R)-3-(4-Циано-3,5-диметилфеноксид)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1R,3R)-3-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)феноксид)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид	832,463582	833,79	1H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d4</i> ) $\delta$ 8,74 (s, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,77 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,98 (t, J=12,4 Гц, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,73 (dt, J=17,6, 3,7 Гц, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,35 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 1,96 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,11 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 6H).
12	N-((1R,3R)-3-(4-Циано-3,5-диметилфеноксид)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)феноксид)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид	832,463582	833,79	1H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d4</i> ) $\delta$ 8,75 (s, 2H), 7,89-7,82 (m, 2H), 6,91 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,73 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,78 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,76 (t, J=8,1 Гц, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,98 (t, J=12,6 Гц, 2H), 2,83 (dt, J=11,8, 6,5 Гц, 1H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,35 (d, J=6,7 Гц, 2H), 2,22 (ddd, J=16,9, 14,2, 8,4 Гц, 5H), 1,96 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,40 (s, 0H), 1,29 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,16-1,07 (m, 2H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,12 (d, J=2,5 Гц, 1H).

13	N-((1R,3R)-3-(4-Циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенокси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид	832,463582	833,79	1H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d4</i> ) $\delta$ 8,68 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,25 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,61 (d, J=12,2 Гц, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,04 (t, J=12,6 Гц, 2H), 2,83 (dd, J=11,6, 6,8 Гц, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,33 (s, 7H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,29 (s, 7H), 1,24 (s, 5H), 1,22 (s, 6H), 1,06 (s, 5H), 0,92 (s, 1H), 0,12 (s, 1H).
14	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-Циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид	807,412	808,54	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d6</i> ) $\delta$ : 10,84 (s, 1H), 8,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87-6,74 (m, 2H), 6,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,95-3,79 (m, 5H), 3,32-3,24 (m, 4H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,81 (d, J=12,0 Гц, 3H), 1,27-1,10 (m, 14H).
15	N-((1R,3R)-3-(4-Циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1R,3R)-3-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенокси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид	832,463582	833,79	1H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d4</i> ) $\delta$ 8,67 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,24 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (d, J=13,3 Гц, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,03 (t, J=12,5 Гц, 3H), 2,84 (dd, J=17,3, 7,4 Гц, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,36 (s, 2H), 2,23 (tt, J=11,6, 7,0 Гц, 4H), 2,00 (d, J=13,1 Гц, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,18 (s, 2H), 1,03 (d, J=6,5 Гц, 6H), 0,92 (s, 0H), 0,12 (s, 1H).
16	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенокси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид	838,393309	839,72	1H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d4</i> ) $\delta$ 8,67 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,24 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (d, J=13,4 Гц, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,76 (t, J=8,1 Гц, 1H), 3,03 (t, J=12,4 Гц, 3H), 2,85 (ddd, J=18,5, 11,7, 6,7 Гц, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,35 (d, J=7,1 Гц, 2H), 2,32-2,15 (m, 4H), 2,00 (d, J=13,0 Гц,

				2H), 1,78 (s, 2H), 1,30 (s, 7H), 1,23 (s, 6H), 1,16 (dd, J=12,2, 8,6 Гц, 2H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,91 (s, 1H), 0,11 (d, J=4,4 Гц, 0H).
				1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,85 (s, 1H), 8,25 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,82 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,64 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,75-6,87 (m, 2H), 4,69-4,79 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 3H), 4,01 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,34-3,49 (m, 4H), 3,05 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 4H), 2,21 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,07-2,16 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,85 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,15 (s, 9H).
17	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)-3-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид	813,352922	814,67	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,85 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,64 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,72-6,87 (m, 2H), 4,67-4,79 (m, 1H), 4,40-4,54 (m, 3H), 3,96 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,27-3,32 (m, 4H), 3,02 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,71-2,85 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 4H), 2,22 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 2H), 1,84 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,05-1,25 (m, 15H).
18	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)-3-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид	813,352922	814,67	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,93-7,05 (m, 3H), 6,75-6,86 (m, 2H), 4,69-4,78 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,34-3,42 (m, 4H), 2,72-2,84 (m, 3H), 2,54 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,21 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,07-2,16 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 3H), 1,22 (s, 8H), 1,12-1,15 (m, 1H), 1,13 (s, 5H).
19	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид	811,362424	812,68	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,85 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H),
20	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-Циано-3,5-диметилфенокси)-	805,432696	806,74	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,85 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H),

	2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид			7,64 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,76-6,86 (m, 2H), 6,72-6,75 (m, 2H), 4,69-4,79 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,86 (d, J=12,8 Гц, 2H), 3,37-3,46 (m, 4H), 2,74-2,83 (m, 3H), 2,44 (s, 8H), 1,96-2,25 (m, 5H), 1,81 (d, J=11,6 Гц, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,16 (s, 2H), 1,12 (s, 6H), 1,04 (s, 2H).
21	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-Циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензамид	807,412	808,45	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ : 10,84 (s, 1H), 8,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87-6,74 (m, 2H), 6,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,95-3,79 (m, 5H), 3,32-3,24 (m, 4H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,81 (d, J=12,0 Гц, 3H), 1,27-1,10 (m, 14H).
22	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(6-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)пиперидин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид	768,3263	769,52	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,85 (s, 1H), 8,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,59 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (dd, J=2,8, 8,8 Гц, 2H), 7,80 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,80-4,69 (m, 1H), 4,58-4,44 (m, 3H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,02 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,52 (d, J=1,6 Гц, 9H), 2,26-2,15 (m, 3H), 2,10 (d, J=10,0 Гц, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 4H), 1,82 (s, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,20-1,07 (m, 2H).
23	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид	767,331	768,52	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,83 (s, 1H), 8,59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,8, 18,4 Гц, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,59-4,43 (m, 4H), 3,85 (s, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,02 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,20 (d, J=7,6 Гц, 3H), 2,10 (d, J=9,2 Гц, 4H), 2,02-1,77 (m, 6H), 1,71-1,58 (m, 3H), 1,51 (d, J=12,8 Гц, 3H), 1,12 (d, J=11,6 Гц, 2H).

24	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1R,3R)-3-((6-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид	811,3573	812,49	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,84 (s, 1H), 8,84 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,07-7,95 (m, 2H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,11 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,90-4,68 (m, 2H), 4,59-4,37 (m, 3H), 3,90-3,58 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,53 (d, J=2,8 Гц, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,30-1,95 (m, 9H), 1,92-1,79 (m, 4H), 1,73-1,42 (m, 5H), 1,05 (q, J=10,8 Гц, 2H), 0,92 (d, J=6,4 Гц, 6H).
25	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)-3-фторфенокси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид	828,3526	829,49	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, J=4 Гц 2H), 8,19 (s, 1H), 7,86-7,84 (d, J=8 Гц 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,13-7,10 (d, J=12 Гц 2H), 7,46-4,74 (d, J=8 Гц 2H), 4,52-4,47 (m, 3H), 3,81 (s, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,52-2,49 (m, 2H), 2,25-2,24 (m, 6H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,83-1,82 (m, 4H), 1,58-1,52 (m, 4H), 1,07 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).
26	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)-3-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид	785,3216	786,58	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,85 (s, 1H), 8,61 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,63 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,87-6,73 (m, 2H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,58-4,44 (m, 3H), 3,86 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,30 (s, 7H), 3,02 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,47-2,45 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,20 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,10 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,00 (d, J=10,4 Гц, 1H), 1,94-1,79 (m, 5H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,20-1,06 (m, 2H).
27	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенокси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-	810,362	811,57	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,82 (s, 1H), 8,62-8,54 (m, 2H), 8,23 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,89-7,75 (m, 3H), 7,36 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,79-4,68 (m, 2H), 4,49 (d, J=12,4 Гц, 3H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,01-2,86 (m, 3H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,38 (d, J=13,8 Гц, 1H),

	карбоксамид			2,25 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,21-2,03 (m, 6H), 1,96 (dd, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,76-1,41 (m, 5H), 1,13-0,98 (m, 2H), 0,92 (d, J=6,4 Гц, 6H).
28	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(6-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид	769,3215	770,63	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,83 (br s, 1H), 9,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (dd, J=9,6, 4,0 Гц, 2H), 7,80 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,13 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,71-4,89 (m, 1H), 4,45-4,59 (m, 3H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 4H), 3,44-3,58 (m, 4H), 2,97-3,10 (m, 2H), 2,73-2,86 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 3H), 2,11 (d, J=9,6 Гц, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 5H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,07-1,21 (m, 2H).
29	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид	767,331	768,64	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,86 (s, 1H), 8,52-8,75 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,77-7,88 (m, 2H), 7,38 (d, J=2,4 Гц, 2H), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,08-7,15 (m, 2H), 4,71-4,84 (m, 1H), 4,43-4,60 (m, 3H), 3,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,44-3,63 (m, 4H), 3,19 (s, 4H), 3,02 (t, J=10,4 Гц, 2H), 2,73-2,87 (m, 1H), 2,55 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2,21 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,05-2,17 (m, 3H), 1,76-2,04 (m, 6H), 1,44-1,70 (m, 4H), 1,03-1,21 (m, 2H).
30	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид	768,3263	769,64	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,84 (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,56 (dd, J=16,0, 8,0 Гц, 2H), 7,96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,48 (d, J=12,4 Гц, 3H), 3,85 (br s, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,02 (t, J=12,4 Гц, 2H), 2,79 (br t, J=12,4 Гц, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,44 (s, 4H), 2,19 (br d, J=4,8 Гц, 2H), 2,10 (br d, J=8,8 Гц, 3H), 2,00-1,78 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,51 (br d, J=11,2 Гц, 2H), 1,13 (br d, J=11,2 Гц, 2H).
31	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-	799,3373	800,66	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,86 (s, 1H), 8,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76-7,88 (m, 2H), 7,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,20 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,10-7,16

	ил)(метил)карбамоил)- 3- фторфенил)пиперазин- 1-ил)метил)пиперидин- 1-ил)пиридазин-3- карбоксамид			(m, 1H), 6,72-6,85 (m, 2H), 4,90-5,23 (m, 1H), 4,44-4,58 (m, 3H), 3,78-3,95 (m, 1H), 3,24 (s, 4H), 3,02 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,79 (s, 4H), 2,28-2,73 (m, 1H), 2,42-2,49 (m, 4H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,04-2,25 (m, 4H), 1,87-1,96 (m, 4H), 1,83 (d, J=13,6 Гц, 2H), 1,58- 1,70 (m, 2H), 1,45-1,57 (m, 2H), 1,08- 1,18 (m, 2H).
32	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор- 4- цианофенокси)циклоге ксил)-6-(4-((4-(4-((2,6- диоксопиперидин-3- ил)(этил)карбамоил)фе нил)пиперазин-1- ил)метил)пиперидин-1- ил)пиридазин-3- карбоксамид	795,3623	796,68	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 10,72 (s, 1H), 8,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,76-7,89 (m, 2H), 7,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,13 (dd, J=8,8, 2,20 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,41-4,56 (m, 3H), 4,28 (s, 1H), 3,86 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,94-3,09 (m, 3H), 2,69 (d, J=12,4 Гц, 1H), 2,20 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,10 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,77-2,00 (m, 6H), 1,44-1,66 (m, 4H), 1,13 (t, J=6,8 Гц, 5H).
33	N-[(3S)-2,6- Диоксопиперидин-3- ил]-5-(4-{[1-(4- {[(1r,3r)-3-(4-циано- 3,5-диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил} фенил)пип еридин-4- ил]метил} пиперазин-1- ил)пиразин-2- карбоксамид	789,433	790,80	
34	N-[(1r,3r)-3-(4-Циано- 3-метоксифенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]-4-{4-[(1r,3r)-3-(4- {[(3S)-2,6- диоксопиперидин-3- ил]карбамоил}-3- метоксифенокси)цикло бутил]-1-окса-4,9- диазаспиро[5.5]ундека н-9-ил}бензамид	862,427	863,80	
35	N-[(3S)-2,6- Диоксопиперидин-3- ил]-2-метокси-4- [(1r,3r)-3-[9-(4- {[(1r,3r)-3-(4-циано-	860,447	861,80	

	3,5-диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)-1- окса-4,9- диазаспиро[5.5]ундека н-4- ил]циклобутокси]бенза мид			(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,81 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,83-6,70 (m, 2H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 2,84-2,73 (m, 5H), 2,64 (br s, 1H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,87 (br d, J=9,6 Гц, 2H), 1,79 (br d, J=11,2 Гц, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,17- 1,11 (m, 8H).
36	N-[(3S)-2,6- Диоксопиперидин-3- ил]-2-фтор-4-{4-[2-(4- {[(1г,3г)-3-(3-хлор-4- цианофенокси)-2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)эти нил]-[1,4'- бипиперидин]-1'- ил}бензамид	820,352	821,20	
37	N-[(3S)-2,6- Диоксопиперидин-3- ил]-5-(4-{[1-(4- {[(1г,3г)-3-(4-циано-3- метоксифенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)пип еридин-4- ил]метил}пиперазин-1- ил)пиразин-2- карбоксамид	791,412	792,30	
38	N-[(3S)-2,6- Диоксопиперидин-3- ил]-5-(4-{[1-(4- {[(1г,3г)-3-(4-циано- 3,5-диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)пип еридин-4- ил]метил}пиперазин-1- ил)пиримидин-2- карбоксамид	789,433	790,40	
39	N-[(3S)-2,6- Диоксопиперидин-3- ил]-5-(4-{[1-(4-	791,412	792,40	

40	<p>{[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил}фенил)пиперидин-4-ил]метил}пиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбоксамид</p> <p>N-[(3S)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил}фенил)пиперидин-4-ил]метил}пиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбоксамид</p>	790,417	791,70	
41	<p>N-[(3S)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил}фенил)пиперидин-4-ил]метил}пиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбоксамид</p>	788,437	789,80	
42	<p>N-[(3S)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил]-6-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил}фенил)пиперидин-4-ил]метил}пиперазин-1-ил)пиримидин-3-карбоксамид</p>	790,417	791,80	<p>(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,85 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,96 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 6,88 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=2,0, 8,7 Гц, 1H), 4,81-4,69 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 3,62 (br s, 4H), 2,79 (br t, J=12,0 Гц, 3H), 2,56 (br d, J=3,6 Гц, 1H), 2,45 (br s, 4H), 2,25-2,05 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,82 (br d, J=12,0 Гц, 3H), 1,23 (s, 8H), 1,15 (s, 6H).</p>
43	<p>4-[(2R)-2-{[(Пропан-2-ил)](1r,3r)-3-(4-{[(3S)-</p>	852,422	853,80	

	2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил}-3-фторфенокси)циклобутил]амино]метил}морфолин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамид			
44	4-[(2S)-2-{{(Пропан-2-ил)[(1r,3r)-3-(4-{{(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил}-3-фторфенокси)циклобутил]амино]метил}морфолин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамид	852,422	853,30	
45	4-[(2R)-2-{{(2-Метоксиэтил)[(1r,3r)-3-(4-{{(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил}-3-фторфенокси)циклобутил]амино]метил}морфолин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамид	866,438	867,42	(400 МГц, DMSO, ppm) $\delta$ 10,85 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,67 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,73 (m, 4H), 4,80 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,95 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,57 (m, 1H), 2,43 (m, 9H), 2,41 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,21 (m, 1H), 1,12 (s, 6H).
46	N-[(3S)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил]-6-(4-{{1-(4-{{(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил}фенил)пиперидин-4-ил]метил}пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбоксамид	788,437	789,43	(400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ : 10,84 (s, 1H), 8,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,47 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,85-4,68 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 3,61 (br s, 4H), 2,79 (br t, J=12,4 Гц, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,43 (s, 10H), 2,20 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,96 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 1,81 (br d, J=11,2 Гц, 3H), 1,21 (s, 8H), 1,12 (s, 6H).
47	4-[(2R)-2-{{(Пропан-2-ил)[(1r,3r)-3-(4-{{(3S)-	850,443	851,43	

	2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил}-3-фторфенокси)циклобутил]амино]метил} морфин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамид			
	N-[(3S)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил]-2-фтор-4-(4-{[(2R)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил} фенил)морфин-2-ил]метил} пиперазин-1-ил)бензамид			
48	807,412	808,41		
	N-[(3R)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил]-2-фтор-4-(4-{[(2R)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил} фенил)морфин-2-ил]метил} пиперазин-1-ил)бензамид			
49	807,412	808,40		
	4-[(2S)-2-{[(2-Метоксиэтил][(1r,3r)-3-(4-{[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил}-3-фторфенокси)циклобутил]амино]метил} морфин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамид			
50	868,417	869,40		
	4-[(2S)-2-{[(2-Метоксиэтил][(1r,3r)-3-(4-{[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-			(400 МГц, DMSO, ppm) $\delta$ 10,85 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,67 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,5 Гц, 2H),
51	866,438	867,43		

	ил]карбамоил}-3- фторфенокси)циклобут ил]амино]метил}морф олин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3- (4-циано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]бензамид			6,73 (m, 4H), 4,80 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,95 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,57 (m, 1H), 2,43 (m, 9H), 2,41 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,21 (m, 1H), 1,12 (s, 6H).
52	N-[(3S)-2,6- Диоксопиперидин-3- ил]-2-фтор-4-(4-{[(2S)- 4-(4-{[(1r,3r)-3-(4- циано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)мор фолин-2- ил]метил}пиперазин-1- ил)бензамид	807,412	808,41	
53	N-(2,6- Диоксопиперидин-3- ил)-2-метокси-4- [(1r,3r)-3-[9-(4- {[(1r,3r)-3-(4-циано- 3,5-диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)-1- окса-4,9- диазаспиро[5.5]ундека н-4- ил]циклобутокси]бенза мид	860,447	861,44	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,88 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,57 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,77-2,72 (m, 4H), 2,44 (s, 9H), 2,33 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,23 (m, 9H), 1,13 (s, 7H).
54	N-[(1r,3r)-3-(4-Циано- 3-метоксифенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]-4-{4-[(1r,3r)-3-{4- [(2,6- диоксопиперидин-3- ил)карбамоил]-3- метоксифенокси}цикло бутокси]пиперидин-1- ил}бензамид	807,384	808,38	
55	N-(2,6- Диоксопиперидин-3- ил)-2-метокси-4- [(1r,3r)-3-{[1-(4- {[(1r,3r)-3-(4-циано-	805,405	806,40	

	3,5-диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)пип еридин-4- ил]окси}циклобутокси] бензамид			
	N-(2,6- Диоксопиперидин-3- ил)-3-метокси-4-(4- {[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3- (4-циано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)мор фолин-2- ил]метил}пиперазин-1- ил)бензамид	819,432	820,55	(400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,86 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,67-8,65 (m, 1H), 7,83- 7,81 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,04- 7,02 (m, 3H), 6,74 (m, 2H), 4,80-4,77 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,89-3,82 (s, 3H), 3,79-3,63 (m, 4H), 3,42-3,21 (m, 5H), 3,18-3,05 (m, 3H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,44 (m, 6H), 2,21-1,89 (m, 4H), 1,21 (m, 6H), 1,18 (m, 6H).
56				
	N-(2,6- Диоксопиперидин-3- ил)-3-метокси-4-(4- {[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3- (4-циано-3- метоксифенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)мор фолин-2- ил]метил}пиперазин-1- ил)бензамид	821,411	822,47	(400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,86 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,67-8,64 (m, 1H), 7,84- 7,81 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,58- 7,52 (m, 3H), 7,04-7,01 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,16-3,91 (m, 4H), 3,88 (m, 5H), 3,85-3,73 (m, 4H), 3,70- 3,64 (m, 4H), 3,42-3,22 (m, 3H), 3,18- 2,92 (m, 2H), 2,91-2,72 (m, 2H), 2,23- 2,08 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,24- 1,15 (m, 12H).
57				
	N-(2,6- Диоксопиперидин-3- ил)-2-метокси-4-(4- {[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3- (4-циано-3- метоксифенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)мор фолин-2- ил]метил}пиперазин-1- ил)бензамид	821,411	822,54	(400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,88 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,65-6,54 (m, 4H), 4,72 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,15-4,06 (m, 5H), 3,95- 3,92 (m, 4H), 3,80-3,53 (m, 6H), 3,42 (m, 3H), 3,25 (m, 4H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,24-1,16 (m, 12H).
58				
	N-(2,6- Диоксопиперидин-3- ил)-2-метокси-4-(4- {[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3- (4-циано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил	819,432	820,55	(300 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,65 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,58-6,14 (m, 4H), 4,79- 4,75 (m, 1H), 4,14-3,88 (m, 7H), 3,81- 3,44 (m, 5H), 2,94-2,66 (m, 10H), 2,46 (m, 4H), 2,37-1,83 (m, 3H), 1,25-1,12 (m, 16H).
59				

	<p>]карбамоил}фенил)мор фолин-2- ил]метил}пиперазин-1- ил)бензамид</p>				
60	<p>N-(2,6- Диоксопиперидин-3- ил)-3-метокси-4-(4-{[1- (4-{[(1r,3r)-3-(4-циано- 3-метоксифенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)пип еридин-4- ил]метил}пиперазин-1- ил)бензамид</p>	819,432	820,55		<p>(400 МГц, метанол-d4) <math>\delta</math> 7,77-7,69 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 3H), 6,63 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,56 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 4,86 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,93 (d, J=4,4 Гц, 7H), 3,89 (s, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,17 (s, 4H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 4H), 2,32 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,26-2,13 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).</p>
61	<p>4-(2-{[(Пропан-2- ил)](1r,3r)-3-(3-{[(3S)- 2,6-диоксопиперидин- 3-ил]карбамоил}-4- фторфенокси)циклобут ил]амино]метил}морф олин-4-ил)-N-[(1r,3r)-3- (4-циано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]бензамид</p>	850,443	851,30		<p>(400 МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math>=10,89 (s, 1H), 8,55 (dd, J=8,0, 3,2 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,54 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,08-6,95 (m, 4H), 6,78-6,71 (m, 2H), 4,80-4,68 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,74-3,48 (m, 5H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 9H), 2,21-2,05 (m, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,02-0,90 (m, 6H).</p>
62	<p>4-(2-{[(Пропан-2- ил)](1r,3r)-3-(3-{[(3S)- 2,6-диоксопиперидин- 3-ил]карбамоил}-4- фторфенокси)циклобут ил]амино]метил}морф олин-4-ил)-N-[(1r,3r)-3- (4-циано-3- метоксифенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]бензамид</p>	852,422	853,30		<p>(400 МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math>=10,89 (s, 1H), 8,55 (dd, J=8,0, 3,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,08-6,94 (m, 4H), 6,64 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,80-4,68 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,73-3,50 (m, 5H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,21-2,05 (m, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,23 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), 1,04-0,90 (m, 6H).</p>
63	<p>N-[(1r,3r)-3-(4-Циано- 3,5-диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]-4-{8-[(1r,3r)-3-(4- {[(3S)-2,6- диоксопиперидин-3- ил]карбамоил}-3-</p>	820,396	821,80		<p>(400 МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math> 10,85 (s, 1H), 8,40-8,21 (m, 1H), 7,86-7,70 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,55-7,38 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,77-6,68 (m, 2H), 6,55-6,42 (m, 2H), 4,91-4,78 (m, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 4H), 3,55-3,32 (m, 5H),</p>

	фторфенокси)циклобут ил]-5-окса-2,8- диазаспиро[3.5]нонан- 2-ил}бензамид			3,30-3,28 (m, 2H), 3,17-2,92 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 6H), 2,22-2,05 (m, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,26-1,17 (m, 6H), 1,16-1,05 (m, 6H).
	(1r,18r)-N-(2,6- Диоксопиперидин-3- ил)-17-{[1-(4-{[(1r,3r)- 3-(4-циано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4-			
64	тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)пип еридин-4-ил]метил}- 2,9,14-триокса-17- азатрицикло[16.1.1.0 <sup>3,8</sup> ] эйкоза-3(8),4,6-триен- 6-карбоксамид	902,494	903,48	
	4-[(2S)-2-{{(Пропан-2- ил)[(1r,3r)-3-(4-{{(3S)- 2,6-диоксопиперидин- 3-ил]карбамоил}-3- фторфенокси)циклобут ил]амино]метил}морф олин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3- (4-циано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]бензамид	850,443	851,44	(300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,10-6,91 (m, 2H), 6,82-6,72 (m, 3H), 4,92-4,73 (m, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,0-3,91 (m, 2H), 3,92-3,53 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,50- 2,48 (m, 7H), 2,43-2,41 (m, 6H), 2,21- 2,03 (m, 3H), 1,30-1,20 (m, 8H), 1,15- 1,03 (m, 7H), 1,00-0,95 (m, 3H), 0,95- 0,90 (m, 3H).
	N-(2,6- Диоксопиперидин-3- ил)-3-метокси-4- [(1r,3r)-3-[(пропан-2- ил)({[1-(4-{{(1r,3r)-3- (4-циано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)пип еридин-4- ил]метил})амино]цикл обутоксид]бензамид	860,484	861,61	(400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,55 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 6,81 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,63 (t, J=10,3 Гц, 3H), 2,53 (dt, J=17,5, 3,7 Гц, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,17 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,76 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,44 (s, 2H), 1,11 (s, 1H), 1,09 (s, 6H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 6H), 0,84 (d, J=6,5 Гц, 6H), 0,71 (s, 1H), -0,06 - -0,12 (m, 2H), -0,18 (s, 37H), -0,18 (d, J=6,7 Гц, 2H).
	4-[(2S)-2-{{(2- Метоксиэтил)[(1r,3r)-3- (4-{{(3S)-2,6-			
67	диоксопиперидин-3- ил]карбамоил}-3- фторфенокси)циклобут ил]амино]метил}морф олин-4-ил]-N-[(1r,3r)-3-	866,438	867,43	

	(4-циано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]бензамид			
68	N-[(1r,3r)-3-(4-Циано- 3,5-диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]-4-{4-[(1r,3r)-3-{4- [(2,6- диоксопиперидин-3- ил)карбамоил]фенокси }циклобутил]-1-окса- 4,9- диазаспиро[5.5]ундека н-9-ил}бензамид	830,437	831,43	(300 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,83 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,67-8,55 (m, 1H), 7,90-7,68 (m, 4H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,02-6,82 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 4,90-4,69 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,58-3,43 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,91-2,62 (m, 3H), 2,49-2,36 (m, 8H), 2,22-2,03 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,81-3,77 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 6H), 2,00-1,82 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 1,35-1,00 (m, 12H).
69	N-[(3S)-2,6- Диоксопиперидин-3- ил]-2-фтор-5-(4-{[1-(4- {[(1r,3r)-3-(4-циано-3- метоксифенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)пип еридин-4- ил]метил}пиперазин-1- ил)бензамид	807,412	808,30	(400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ : 10,87 (s, 1 H), 8,48 (dd, J=8,2, 3,6 Гц, 1 H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,18-7,11 (m, 3 H), 6,96 (br d, J=8,8 Гц, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,55 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1 H), 4,79-4,71 (m, 1 H), 4,28 (s, 1 H), 4,07-4,04 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,87 (br d, J=12,4 Гц, 2 H), 3,13 (br d, J=4,4 Гц, 5 H), 2,83-2,75 (m, 6 H), 2,22 (br d, J=6,0 Гц, 2 H), 2,14-1,99 (m, 3 H), 1,81 (br d, J=12,0 Гц, 3 H), 1,23 (s, 8 H), 1,16 (s, 6 H).
70	гас-N-(2,6- Диоксопиперидин-3- ил)-3-(4-{[1-(4- {[(1r,3r)-3-(4-циано- 3,5-диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил ]карбамоил}фенил)пип еридин-4- ил]метил}пиперидин- 1- ил)бицикло[1.1.1]пента н-1-карбоксамид	776,463	777,50	(400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ : 10,67-10,92 (m, 1 H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 7,47 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 6,95 (d, J=9,0 Гц, 2 H), 6,66-6,78 (m, 2 H), 4,48-4,59 (m, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 4,04 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 3,84 (br d, J=12,2 Гц, 2 H), 2,70-2,84 (m, 5 H), 2,39-2,48 (m, 7 H), 1,80-2,04 (m, 10 H), 1,61-1,76 (m, 4 H), 1,50-1,60 (m, 1 H), 1,26-1,39 (m, 1 H), 1,22 (s, 6 H), 1,10-1,18 (m, 10 H), 1,00-1,10 (m, 2 H).
71	N-[(3S)-2,6- Диоксопиперидин-3- ил]-2-фтор-4-(1-{[1-(4- {[(1r,3r)-3-(4-циано- 3,5-диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил	748,375	749,25	(400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,87 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,45-6,38 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,03-3,96 (t, 3H), 3,66 (m, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,78 (d, 4H), 2,55 (d, 5H),

	<p>]карбамоил}фенил)азетидин-3-ил]метил}азетидин-3-ил)бензамид</p>			2,04-1,99 (m, 2H), 1,22 (d, 7H), 1,11 (s, 6H).
72	<p>(1r,19r)-N-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-18-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил}фенил)пиперидин-4-ил]метил}-2,9,15-триокса-18-азатрицикло[17.1.1.0<sup>3,8</sup>]геникоза-3(8),4,6-триен-5-карбоксамид</p>	916,510	917,50	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,85 (s, 1H), 8,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,40 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,79-4,68 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,15 (d, J=1,2 Гц, 2H), 4,07-4,01 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,85 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,44 (d, J=1,2 Гц, 2H), 2,86-2,71 (m, 3H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,44 (s, 7H), 2,33 (td, J=1,6, 3,6 Гц, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,16-1,91 (m, 6H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 5H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (s, 8H).
73	<p>N-[(1r,3r)-3-(4-Циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-{4-[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]карбамоил}-3-фторфенокси)циклобутокси]пиперидин-1-ил}бензамид</p>	793,385	794,38	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,05 (s, 1H), 8,39-8,12 (m, 1H), 7,90-7,60 (m, 2H), 7,58-7,33 (m, 1H), 7,10-6,88 (m, 2H), 6,87-6,61 (m, 3H), 5,12-4,80 (m, 1H), 4,79-4,60 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 1H), 4,29-4,15 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 8H), 2,20-1,80 (m, 4H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,30-1,03 (m, 12H), 0,90-0,71 (m, 1H).
74	<p>(1r,18r)-N-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-17-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил}фенил)пиперидин-4-ил]метил}-2,9,14-триокса-17-азатрицикло[16.1.1.0<sup>3,8</sup>]эйкоза-3(8),4,6-триен-5-карбоксамид</p>	902,494	903,48	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=10,84 (s, 1H), 8,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,95 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,85-4,68 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,15-4,01 (m, 4H), 3,85 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 3,51 (br s, 2H), 3,42-3,41 (m, 1H), 2,77 (br s, 2H), 2,63 (br s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,34 (br s, 1H), 2,27 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 2,18-2,01 (m, 5H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,91-1,71 (m, 5H), 1,71-1,53 (m, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (s, 8H).
75	<p>N-[(3R)-2,6-Диоксопиперидин-3-ил]-2-фтор-4-(4-{[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-</p>	807,412	808,40	

	2,2,4,4-тетраметилциклобутил [карбамоил} фенил)морфолин-2-ил]метил} пиперазин-1-ил)бензамид			
76	N-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метокси-5-[(1r,3r)-3-[9-(4-{[(1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил} фенил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-4-ил]циклобутокси]бензамид	860,447	861,44	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,87 (s, 1H), 8,73-8,71 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,03-6,91 (m, 4H), 6,74 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,81-4,74 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,90-2,74 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 6H), 2,38 (m, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 5H), 1,98-1,87 (m, 3H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,22 (m, 6H), 1,12 (m, 6H).

[927] Пример 26. Данные по биологической активности соединений по настоящему изобретению

[928] Протокол анализа ELISA AR

[929] В данном анализе на примере клеток LNCaP и/или VCaP оценивали соединения с использованием аналогичных протоколов. Протоколы, применяемые в отношении клеток VCaP, описаны ниже. Анализ ELISA в отношении андрогеновых рецепторов проводили с применением PathScan AR Sandwich ELISA (Cell Signaling, № по каталогу 12850) в соответствии со следующими стадиями анализа.

[930] Клетки VCaP высевали при плотности 40000 клеток/лунка при объеме 100 мкл/лунка в среде для количественного определения VCaP [RPMI без фенолового красного (Gibco, № по каталогу 11835-030); 5% очищенной на активированном угле (обработанной декстраном) FBS (Omega Scientific, № по каталогу FB-04); 1% пенстрепса (Life Technologies, Gibco, № по каталогу 10378-016)] в планшетах Corning 3904. Клетки инкубировали в течение как минимум 3 дней. К клеткам добавляли дозы PROTAC, разбавленные в 0,01% DMSO, и обеспечивали обработку лекарственным средством в течение 5 часов.

[931] ELISA AR (Cell Signaling) проводили следующим образом. Подготавливали 1x буфер для лизиса клеток Cell Signaling (№ по каталогу 9803; поступил с набором). Среды из лунок, где проводили обработку, подвергали аспирации и добавляли по 100 мкл 1x буфера для лизиса клеток/лунка. Клетки помещали на 10 минут на шейкер при 4°C. Двадцать микролитров лизата переносили в 100 мкл разбавителя в планшете для проведения ELISA (0,15 мкг/мл - 0,075 мкг/мл). Смесь лизат-разбавитель встряхивали в течение 30 минут при 37°C. Обеспечивали достижение антителом к AR мыши, антителом к IgG мыши, ТМВ и стоп-раствором комнатной температуры. Подготавливали 1x буфер для ELISA, включенный в набор, и помещали в резервуар. Среды выливали из планшетов, с

усилием постукивали планшетом для ELISA по бумажному полотенцу и промывали 4 раза с помощью 200 мкл промывочного буфера для ELISA с применением устройства для промывки планшетов.

[932] Добавляли сто (100) мкл/лунка антитела для обнаружения AR мыши; планшеты закрывали и встряхивали при 37°C в течение 1 часа; среды выливали из планшетов, постукивали планшетом по бумажному полотенцу, промывали 4 раза с помощью 200 мкл промывочного буфера для ELISA при помощи устройства для промывки планшетов.

[933] Добавляли сто (100) мкл/лунка HRP-конъюгированных антител к IgG мыши (поступили с набором); планшеты закрывали и встряхивали при 37°C в течение 30 минут; обеспечивали достижение TMB-реагентом комнатной температуры; среды выливали из планшетов, постукивали планшетами по бумажному полотенцу, промывали 4 раза с помощью 200 мкл промывочного буфера для ELISA; постукивали планшетами по бумажному полотенцу. Добавляли сто (100) мкл TMB и планшеты встряхивали в течение 2 минут, наблюдая за изменением цвета. После появления светло-голубого цвета добавляли сто (100) мкл стоп-раствора. Планшеты встряхивали и считывали при 450 нМ.

[934] В прогрессирование рака предстательной железы у пациентов, получающих лечение в виде антиандрогенной терапии, обычно вовлекается один из нескольких механизмов усиленной передачи сигнала к андрогеновым рецепторам (AR), в том числе усиленный внутриопухольный синтез андрогенов, усиленная экспрессия AR и мутации AR. PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera), в которых применяются бифункциональные молекулы, одновременно связывающие «выбранную» мишень и лигазу E3, обуславливают убиквитинирование посредством индуцированной близости и разрушение патологического белка-мишени. В отличие от традиционного ингибирования мишени, которое является конкурентным процессом, прогрессивным способом является разрушение. Как таковой, он менее чувствителен к увеличению количества эндогенного лиганда, экспрессии белка-мишени или мутациям в мишени. Таким образом, данная технология считается оптимальной в отношении направленности на механизмы устойчивости AR у пациентов, больных раком предстательной железы. Анализировали полученные данные и наносили на график с применением программного обеспечения GraphPad Prism.

[935] Иммунофлуоресцентное окрашивание клеток с AR для многопараметрического визуализатора проводили следующим образом. После обработки клеток соединением (с применением 60 центральных лунок 96-луночного планшета), среды удаляли с помощью аспирации с последующим добавлением 50 мкл на лунку 4% параформальдегида (PFA) в PBS, дополненного 2 мМ раствором MgCl<sub>2</sub> и 2 мМ раствором CaCl<sub>2</sub>. Фиксированные клетки инкубировали при к. т. в течение 15 минут. Для линий клеток с особенно слабой адгезией (например, VCaP) вместо этого непосредственно в лунки добавляли 2X раствор 8% PFA. Клетки промывали один раз с помощью 200 мкл PBS/лунка. Для пермеабилзации клеток добавляли 50 мкл/лунка 0,1% Triton X-100 в PBS и инкубировали в течение 5 минут. Клетки промывали один раз с помощью 200 мкл

PBSS/лунка. Добавляли в течение 1 часа при 20°C 100 мкл/лунка блокирующего буфера Licor Odyssey. Лунки подвергали аспирации и добавляли антитело к AR (1:1000 в блокирующем буфере Licor Odyssey; 50 мкл/лунка; CST 5153s). Планшеты инкубировали в течение ночи при 4°C. Планшеты промывали 3 раза с помощью 200 мкл PBS/лунка. Добавляли подходящее вторичное антитело (50 мкл/лунка; разбавленное в блокирующем буфере Licor Odyssey) и инкубировали в течение 1 часа при к. т. в темноте, как показано ниже с применением антител к Ig кролика, меченых FITC, (1:5000; 488 нМ) и Phalloidin-Alexafluor 648 (1:500; 648 нМ). Клетки промывали один раз с помощью 200 мкл PBS/лунка. Добавляли в лунки 50 мкл DAPI или Hoechst 33342, разбавленного в блокирующем буфере Licor Odyssey в соотношении 1:1000. Клетки промывали 3 раза с помощью 200 мкл PBS/лунка. Планшеты накрывали прозрачным пластиковым герметизирующим покрытием и охлаждали в темноте до готовности к анализу. Клетки анализировали с применением многопараметрического визуализатора Molecular Devices IXM и анализировали с применением пакета программного обеспечения Molecular Devices metaXpress.

[936] ТАБЛИЦА 4. Данные по биологической активности соединений по настоящему изобретению

№ соединения	Многопараметрическое исследование DC50 (нМ) для VCaP	Многопараметрическое исследование Dmax (%) для VCaP	ELISA VCaP DC50 (нМ)	ELISA VCaP Dmax (%)
1	++++	A	н. о.	-
2	н. о.	-	++++	A
3	н. о.	-	++++	A
4	н. о.	-	++++	C
5	н. о.	-	++++	C
6	н. о.	-	++++	B
7	н. о.	-	++++	A
8	н. о.	-	++++	C
9	н. о.	-	+	C
10	н. о.	-	++++	B
11	н. о.	-	++++	B
12	н. о.	-	++++	A
13	н. о.	-	+++	B
14	+++	C	н. о.	-
15	н. о.	-	+++	C
16	н. о.	-	+++	C

17	++++	B	H. O.	-
18	+++	B	H. O.	-
19	++++	A	H. O.	-
20	++++	A	H. O.	-
21	++++	A	H. O.	-
22	++++	A	-	-
23	++++	A	-	-
24	++++	A	-	-
25	++++	B	-	-
26	++++	A	-	-
27	++++	A	-	-
28	++++	A	-	-
29	++++	C	-	-
30	++++	A	-	-
31	++++	B	-	-
32	+	C	-	-
33	++++	A	-	-
34	++++	A	-	-
35	++++	A	-	-
36	++++	A	-	-
37	++++	A	-	-
38	++++	A	-	-
39	++++	A	-	-
40	++++	A	-	-
41	++++	A	-	-
42	++++	A	-	-
43	++++	A	-	-
44	++++	A	-	-
45	++++	A	-	-
46	++++	A	-	-
47	++++	A	-	-
48	++++	A	-	-

49	++++	A	-	-
50	++++	A	-	-
51	++++	A	-	-
52	++++	A	-	-
53	++++	A	-	-
54	++++	A	-	-
55	++++	A	-	-
56	++++	A	-	-
57	++++	A	-	-
58	++++	A	-	-
59	++++	A	-	-
60	++++	A	-	-
61	++++	B	-	-
62	++++	B	-	-
63	++++	B	-	-
64	++++	B	-	-
65	++++	B	-	-
66	++++	B	-	-
67	+++	A	-	-
68	+++	B	-	-
69	++	A	-	-
70	++++	C	-	-
71	++++	B	-	-
72	+++	C	-	-
73	+++	C	-	-
74	++++	C	-	-
75	+++	C	-	-
76	+++	C	-	-

++++ : DC50<1 нМ; +++ : 1 нМ <= DC50<10 нМ;

++ : 10 нМ <= DC50<100 нМ; + : DC50 >= 100

A: Dmax >= 70%; B: 50 <= Dmax < 70; C: Dmax < 50

н. о.=не обнаружено; «-»=не подвергались анализу

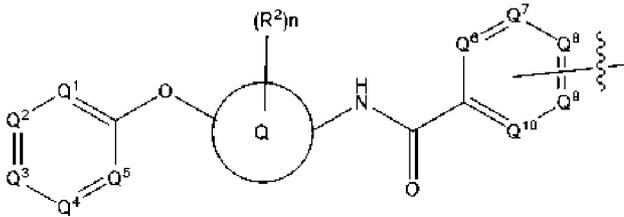
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Бифункциональное соединение, характеризующееся структурой  
 АВМ-L-СLМ,

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или изотопное производное,

где

(а) АВМ представляет собой фрагмент, связывающийся с андрогеновым рецептором (AR), характеризующийся структурой



где

каждый из Q1, Q2, Q3, Q4 и Q5 независимо представляет собой CR1 или N;



представляет собой 4-6-членный циклоалкил, С6-С10арил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 4-6-членный гетероарил, где гетероциклоалкил или гетероарил содержит 0-4 гетероатома;

каждый из Q6, Q7, Q8, Q9 и Q10 независимо представляет собой CR3 или N;

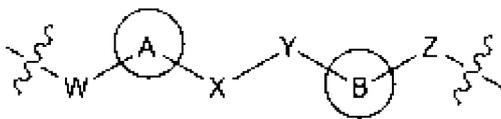
каждый R1 независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкоксии, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена;

каждый R2 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкоксии, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена;

каждый R3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного H, линейного или разветвленного С1-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного линейного или разветвленного С1-Сбалкоксии, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

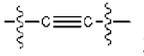
(b) L представляет собой химический линкерный фрагмент, характеризующийся структурой



где

ABM связан с W, и CLM связан с Z; или

ABM связан с Z, и CLM связан с W;

W отсутствует или представляет собой  ;

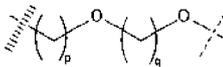
**A** представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероцикл или спиробициклический гетероциклоалкил, где каждое кольцо в спиробицикле является 4-7-членным;

X представляет собой -CH<sub>2</sub>- или отсутствует;

Y представляет собой -NR<sub>6</sub>-, -O- или отсутствует;

**B** представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл;

Z представляет собой -C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>-, -NR<sub>7</sub>-, -O- или отсутствует;

R<sub>6</sub> представляет собой H, линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-балкил, линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-балкокси-C<sub>1</sub>-балкил или , где  указывает на связь

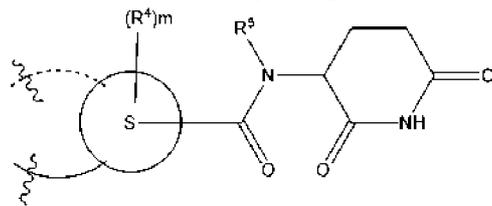
с Y, и  указывает на связь с **S** ;

каждый R<sub>7</sub> независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-балкила и линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-балкокси;

p равняется 1, 2, 3 или 4; и

q равняется 1, 2, 3, 4 или 5;

(c) CLM представляет собой фрагмент, связывающийся с цереблон-содержащей убиквитинлигазой E3, характеризующийся структурой



где

**S** представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арил, 4-7-членный гетероарил или мостиковый бициклический циклоалкил;



 указывает на присоединение линкерного фрагмента L к кольцу S с помощью одной или двух ковалентных связей;

каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-Сбалкила, циано, галогена и необязательно замещенного

линейного или разветвленного С1-Сбалкокси, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена;

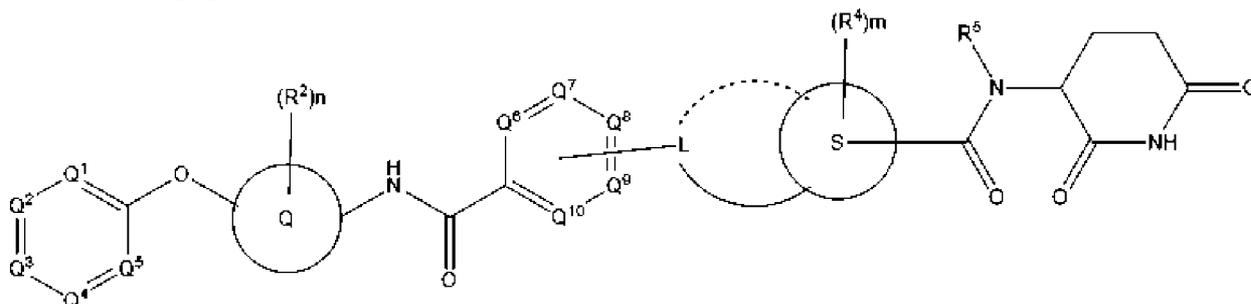
R5 представляет собой H, необязательно замещенный линейный или разветвленный С1-Сбалкил или необязательно замещенный линейный или разветвленный С1-Сбалкокси, где алкил или алкоксигруппа необязательно замещены одним или более атомами галогена; и

m равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

при условии, что если  $\textcircled{S}$  представляет собой пиридил,  $\textcircled{Q}$  представляет собой тетраметилциклобутил, Q2 представляет собой CR1, и Q4 представляет собой CR1, то R1 не представляет собой хлор; и

дополнительно предусмотрено, что соединение не представляет собой N-(4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид.

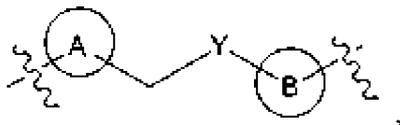
2. Бифункциональное соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (I),



(I),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или изотопное производное.

3. Бифункциональное соединение по п. 1 или п. 2, где L представляет собой



где



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл;

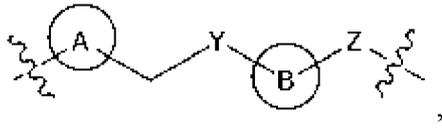
Y представляет собой -NR6-, -O- или отсутствует;

R6 представляет собой H, линейный или разветвленный С1-балкил или линейный или разветвленный С1-балкокси; и



представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл.

4. Бифункциональное соединение по п. 1 или п. 2, где L представляет собой

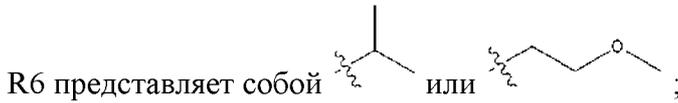


где



представляет собой пиперидинил или морфолинил;

Y представляет собой -NR<sub>6</sub>- или -O-;



представляет собой циклобутил; и

Z представляет собой -O-.

5. Бифункциональное соединение по п. 1 или п. 2, где L представляет собой



где



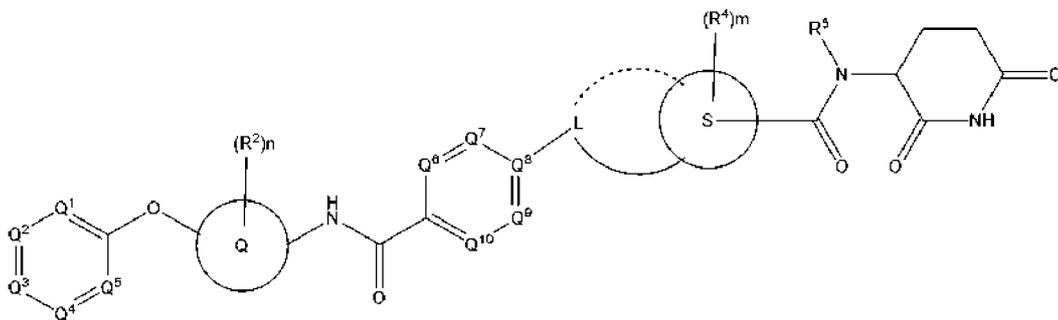
представляет собой пиперидинил или морфолинил; и



представляет собой пиперазинил.

6. Бифункциональное соединение по п. 5, где представляет собой пиперидинил.

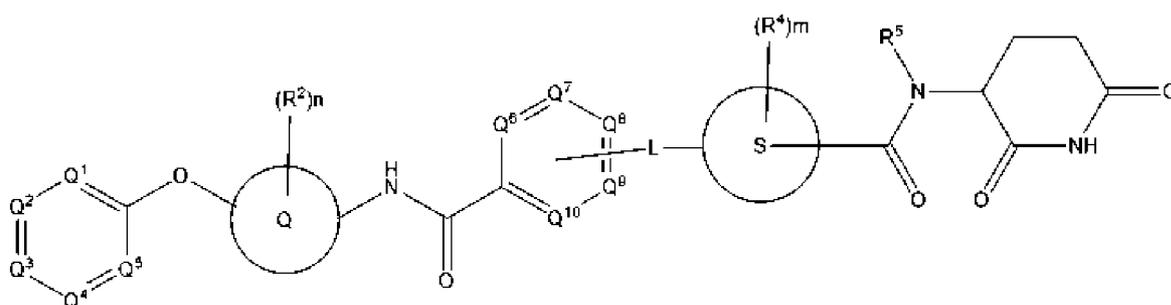
7. Бифункциональное соединение по п. 1 или п. 2, где соединение представляет собой соединение формулы (Ib),



(Ib),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или изотопное производное.

8. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-6, где соединение представляет собой соединение формулы (Ic),



(Ic),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или изотопное производное.

9. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-8, где каждый из Q1-Q5 представляет собой CR1.

10. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-8, где строго 1 из Q1-Q5 представляет собой N.

11. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-8, где строго 2 из Q1-Q5 представляют собой N.

12. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-8, где строго 3 из Q1-Q5 представляют собой N.

13. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-12, где каждый из Q6-Q10 представляет собой CR3.

14. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-12, где строго 1 из Q6-Q10 представляет собой N.

15. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-12, где строго 2 из Q6-Q10 представляют собой N.

16. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-12, где строго 3 из Q6-Q10 представляют собой N.

17. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-16, где Q1 представляет собой CH, Q2 представляет собой C(CH<sub>3</sub>), Q3 представляет собой C(CN), Q4 представляет собой C(CH<sub>3</sub>), и Q5 представляет собой CH.

18. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-16, где Q1 представляет собой CH, Q2 представляет собой C(OCH<sub>3</sub>), Q3 представляет собой C(CN), Q4 представляет собой CH, и Q5 представляет собой CH.

19. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-16, где Q1 представляет собой CH, Q2 представляет собой C(Cl), Q3 представляет собой C(CN), Q4 представляет собой CH, и Q5 представляет собой CH.

20. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-19, где  представляет собой 4-6-членный циклоалкил.

21. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-20, где  представляет

собой циклобутил или циклогексил.

22. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-21, где  представляет собой циклобутил.

23. Бифункциональное соединение по п. 22, где n равняется 4.

24. Бифункциональное соединение по п. 22, где каждый R2 представляет собой метил.

25. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-21, где Q представляет собой циклогексил.

26. Бифункциональное соединение по п. 25, где n равняется 0.

27. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-26, где R2 представляет собой линейный или разветвленный C1-Сбалкил.

28. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-27, где  представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил.

29. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-28, где  представляет собой фенил.

30. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-28, где  представляет собой пиридинил.

31. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-28, где  представляет собой пиридазинил.

32. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-28, где  представляет собой пиримидинил.

33. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-28, где  представляет собой пиразинил.

34. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-33, где каждый R4 независимо выбран из группы, состоящей из F, метокси, этокси, метила и этила.

35. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-33, где каждый R4 независимо выбран из группы, состоящей из F, метокси и метила.

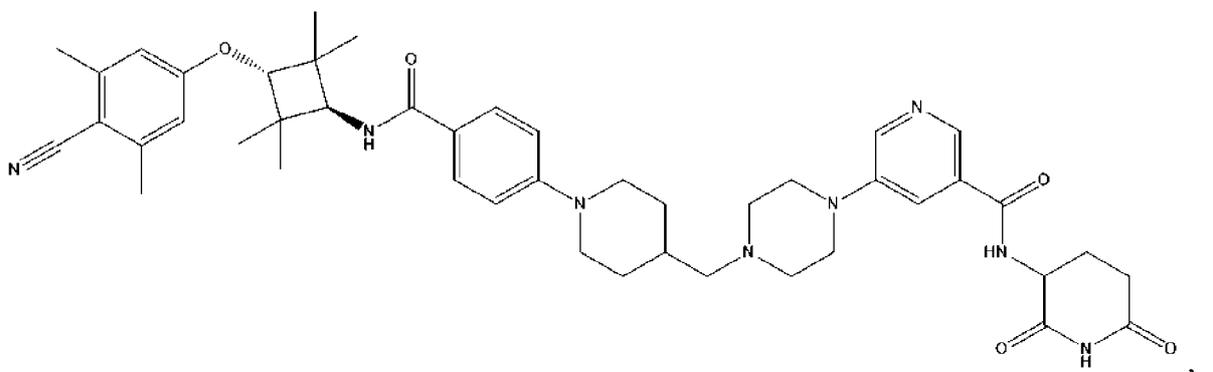
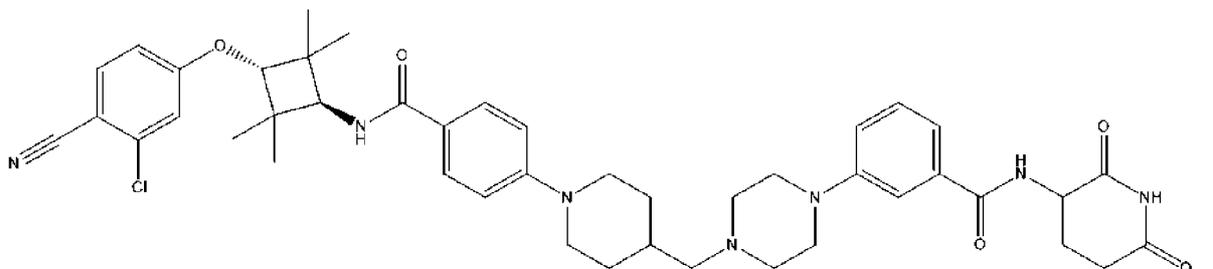
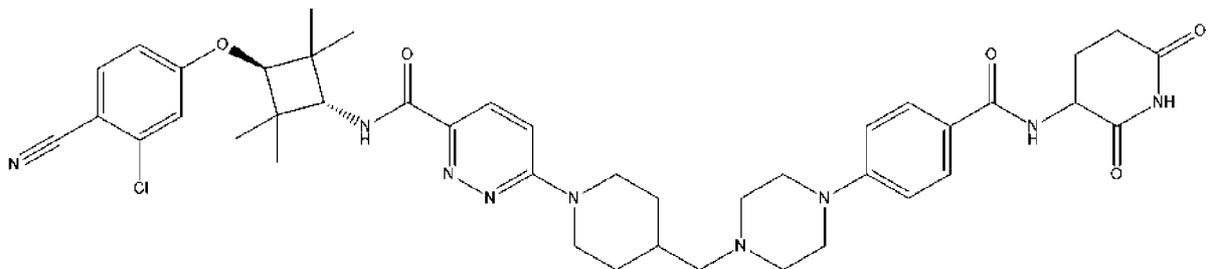
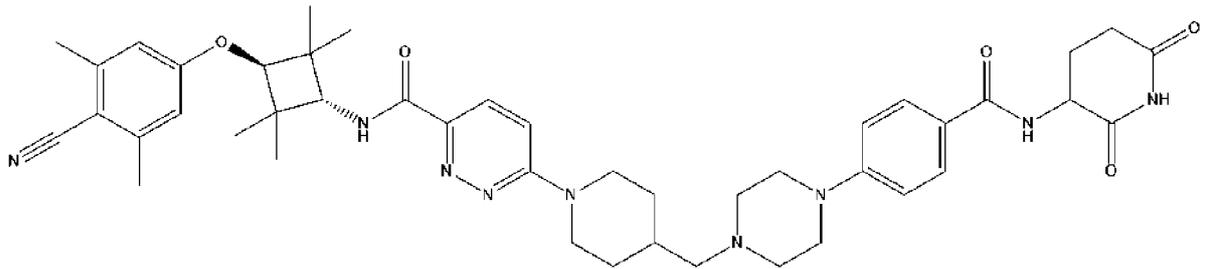
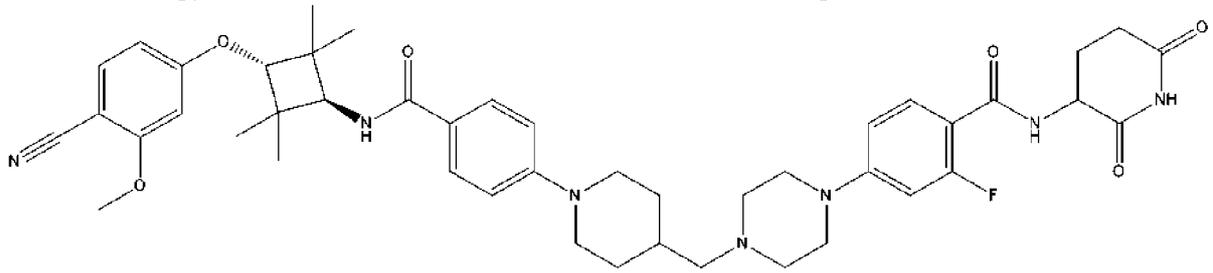
36. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-35, где m равняется 0, 1 или 2.

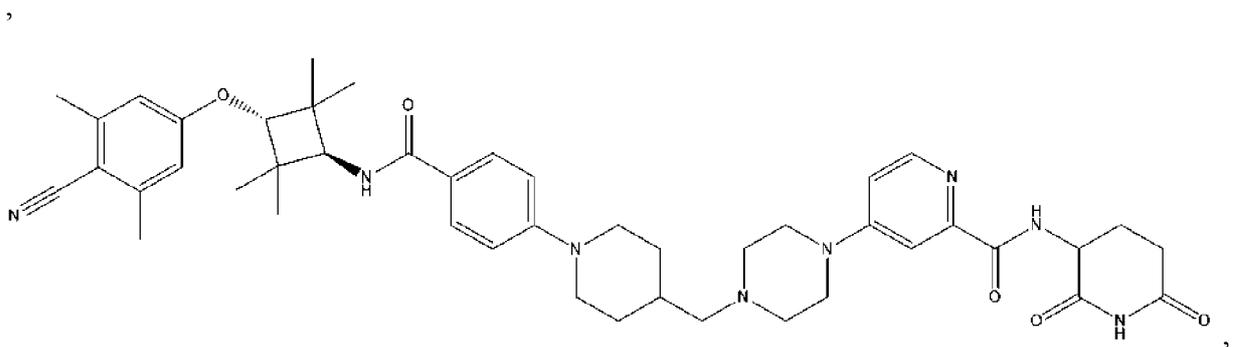
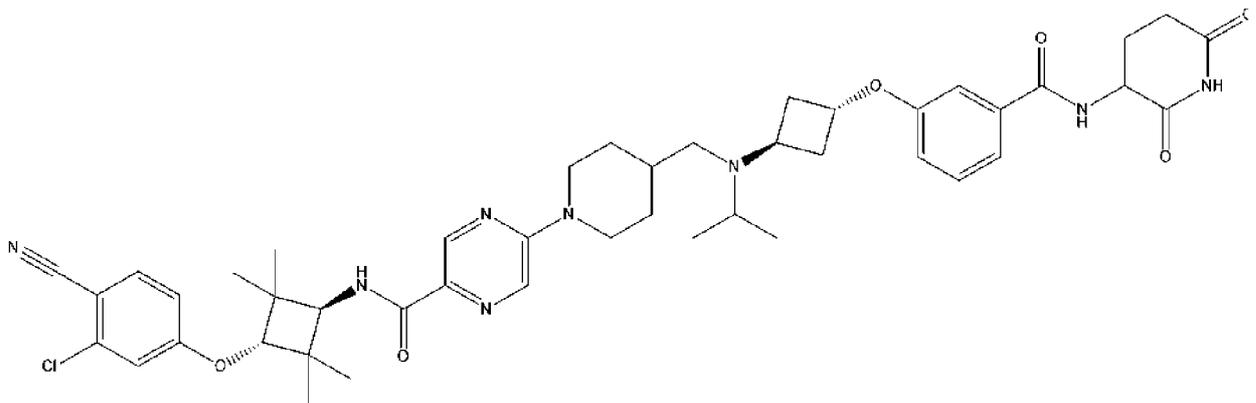
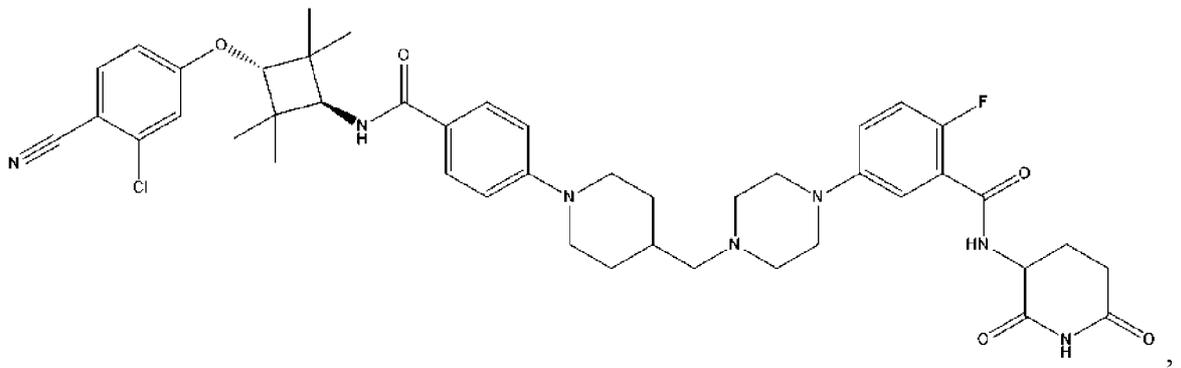
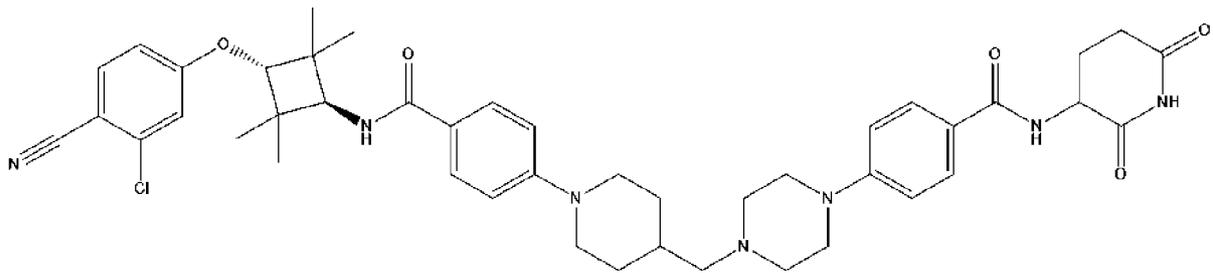
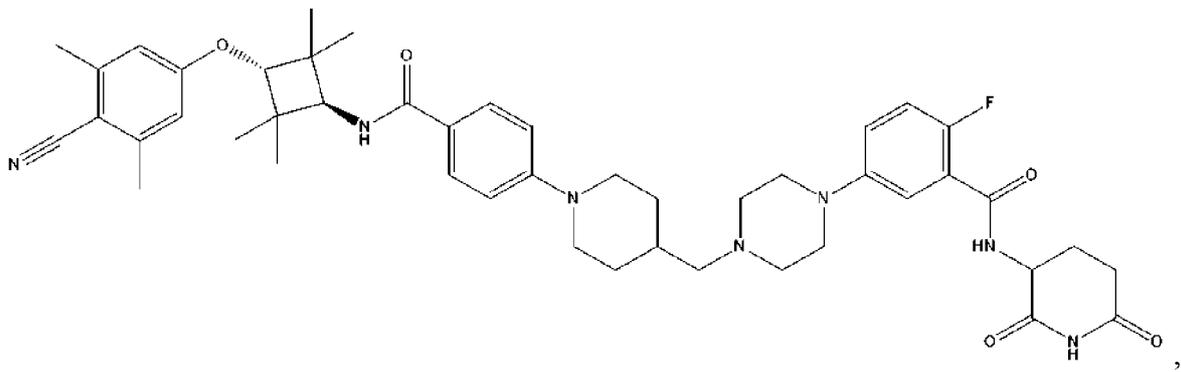
37. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-36, где m равняется 0.

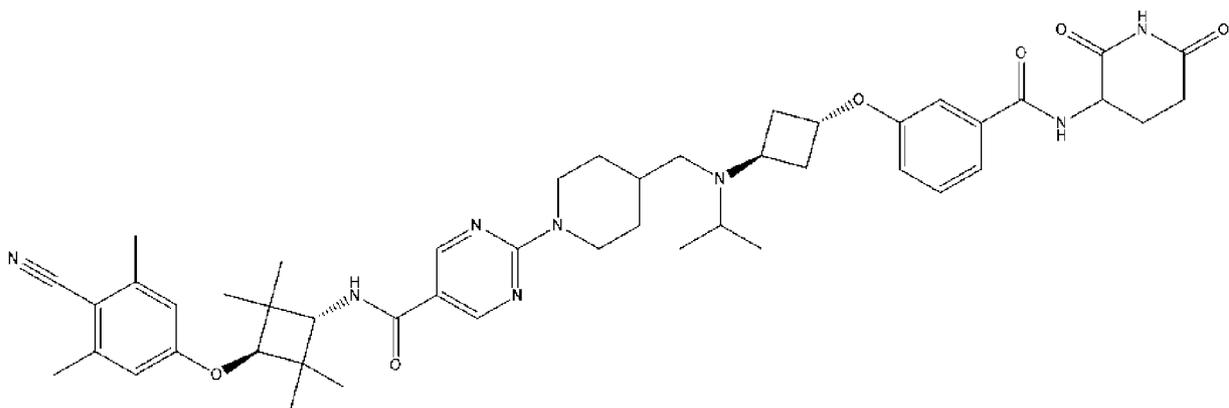
38. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-36, где  $m$  равняется 1.

39. Бифункциональное соединение по любому из пп. 1-36, где  $m$  равняется 2.

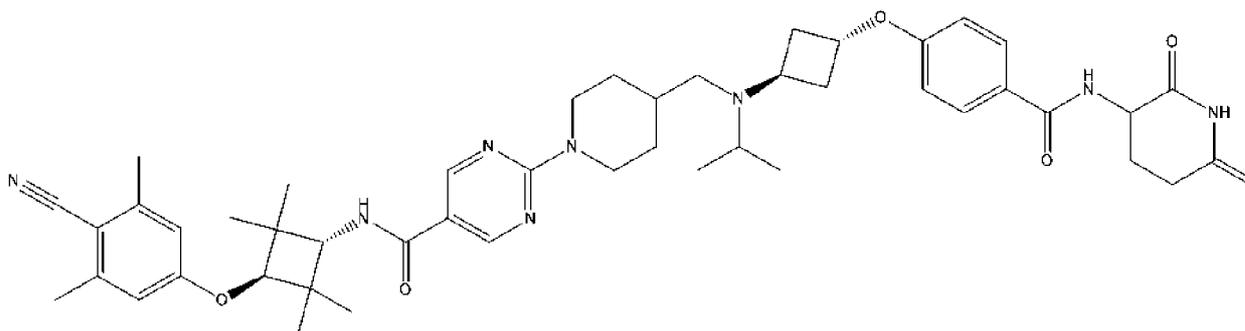
40. Бифункциональное соединение, где соединение представляет собой



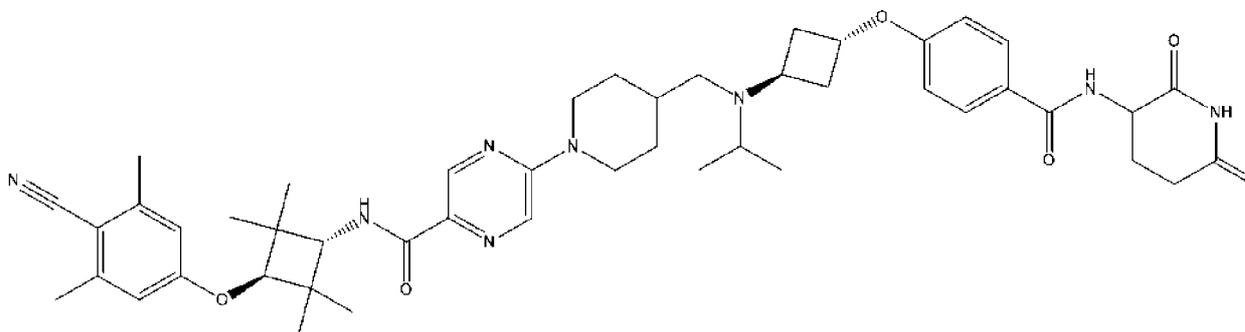




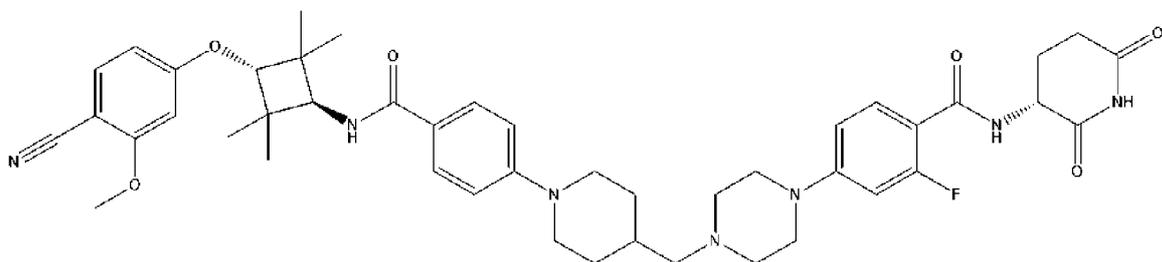
3



3

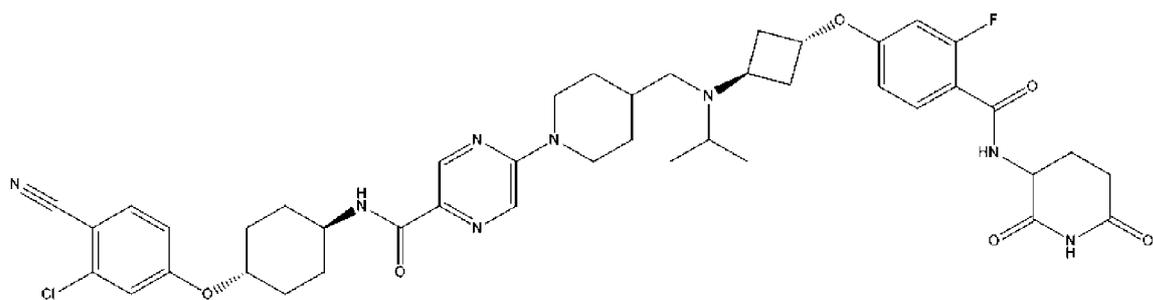
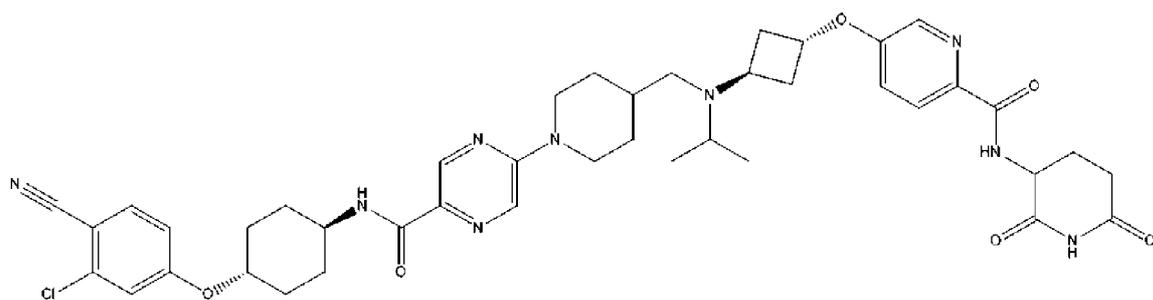
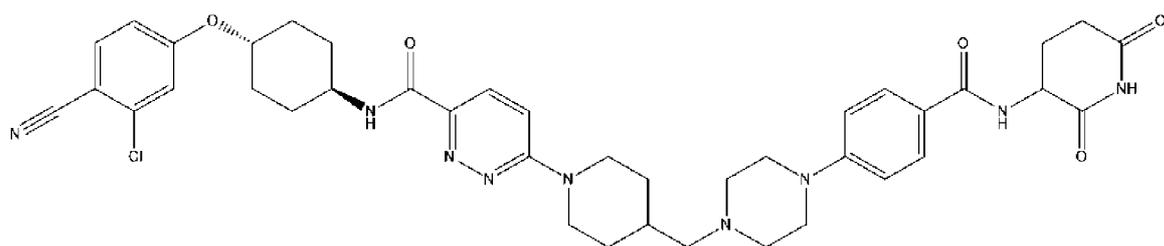
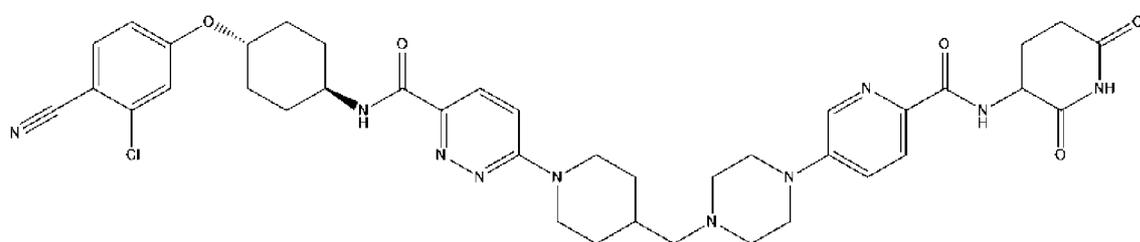
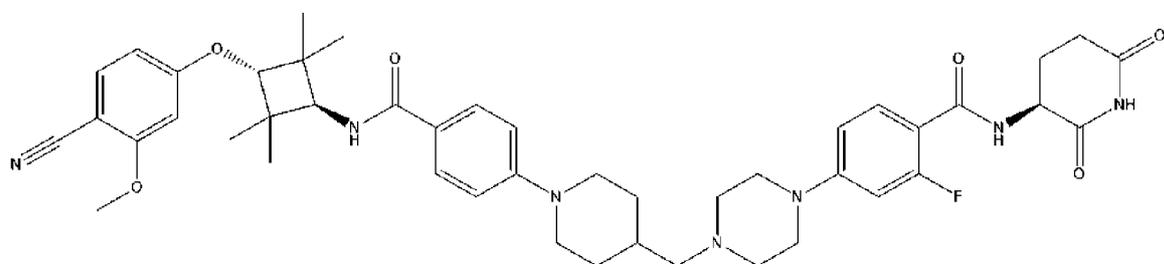
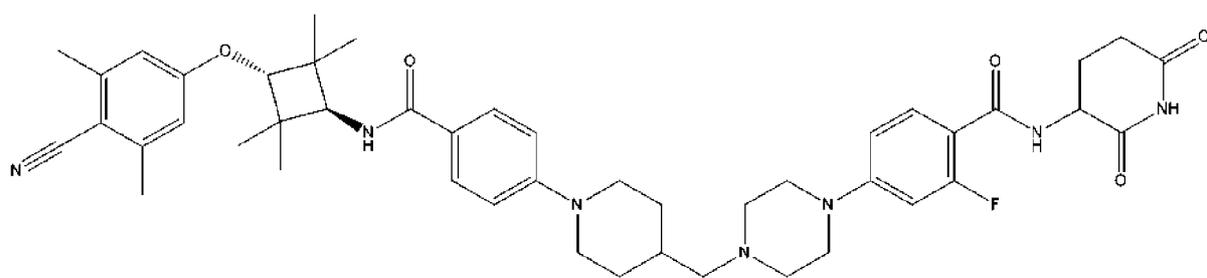


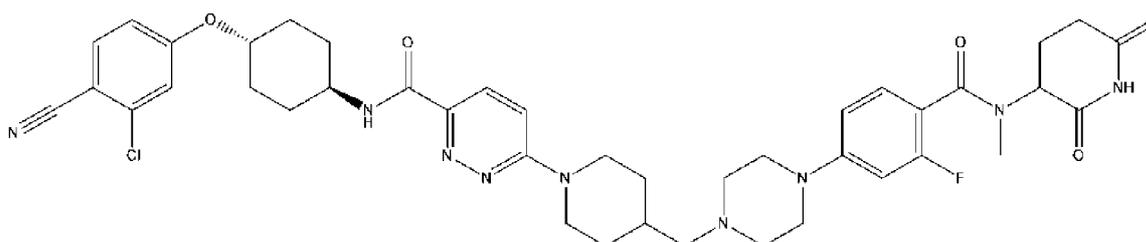
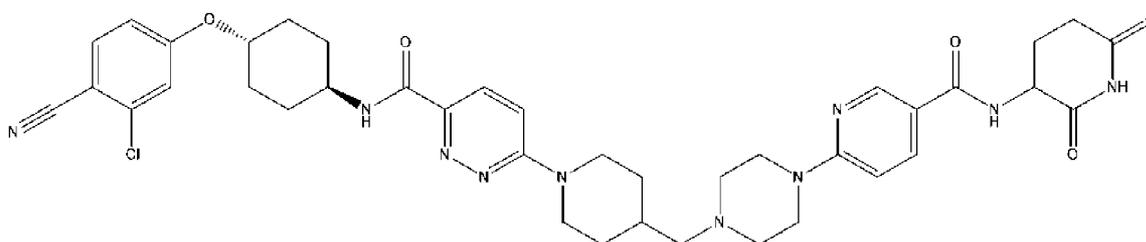
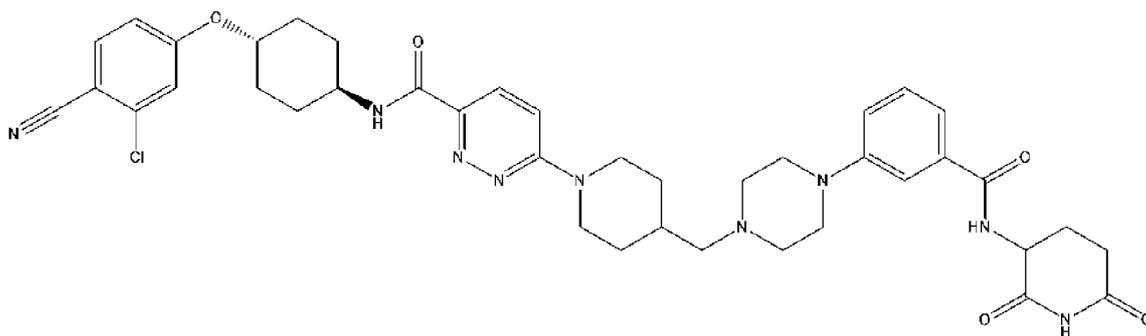
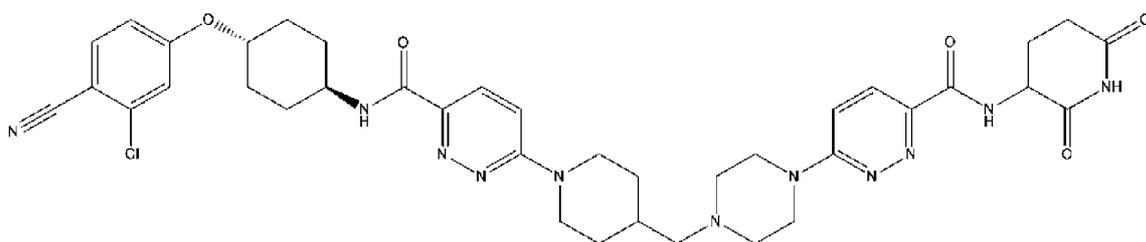
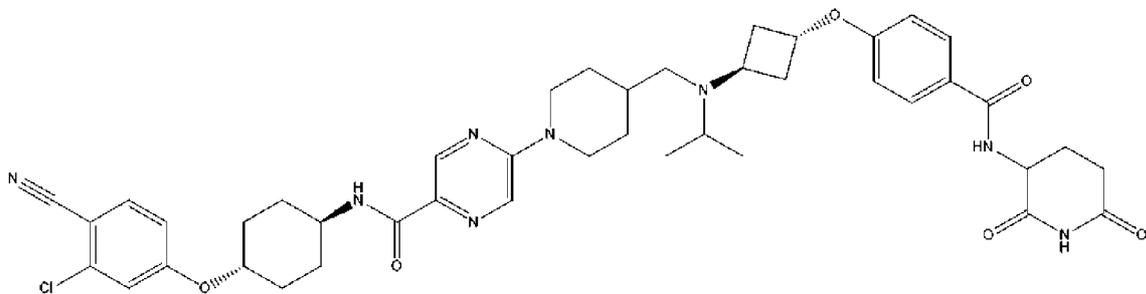
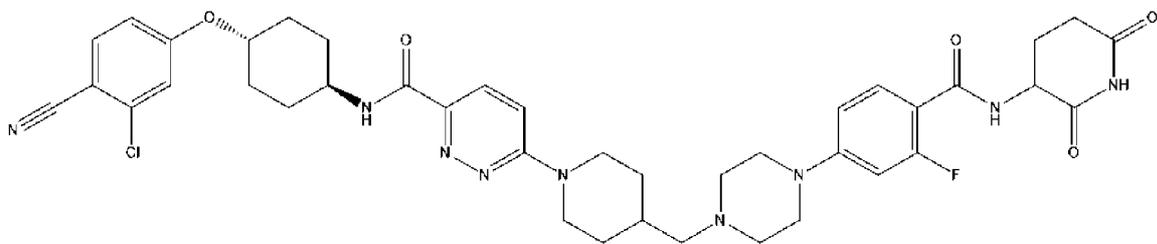
3



3

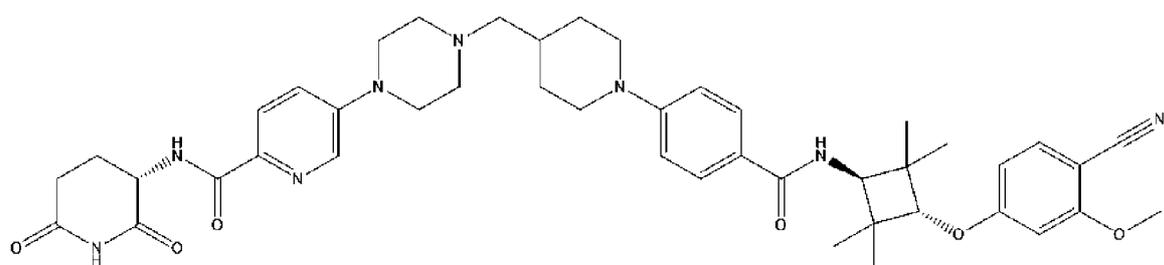
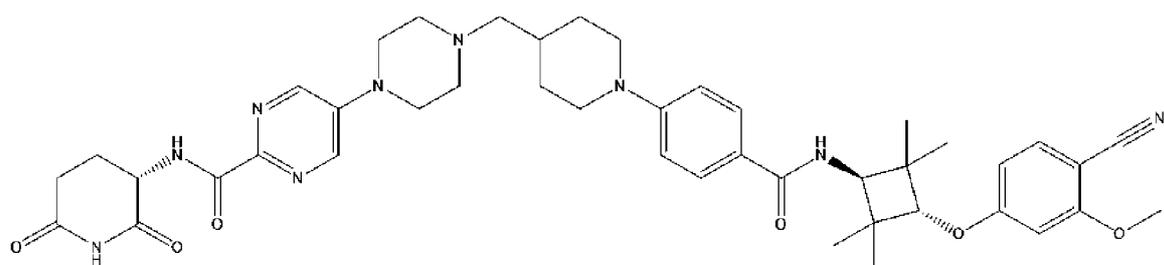
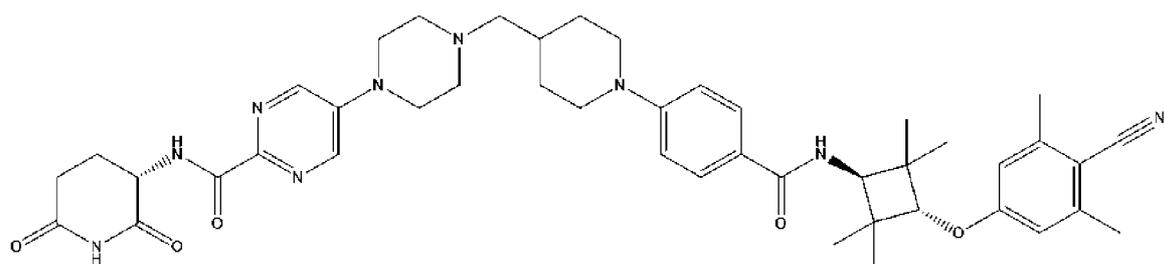
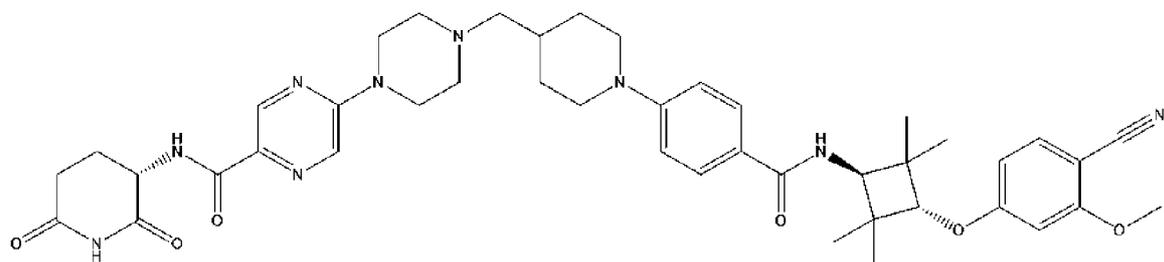
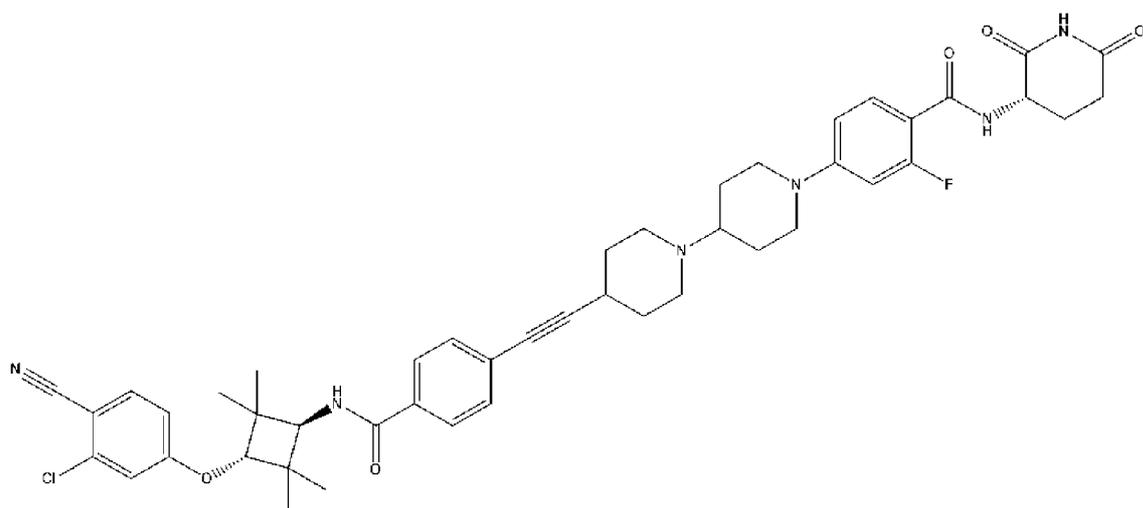


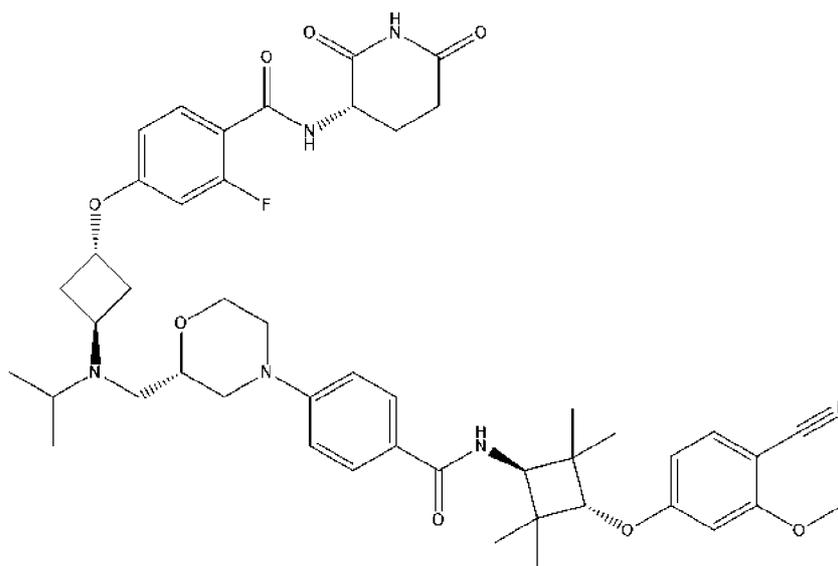
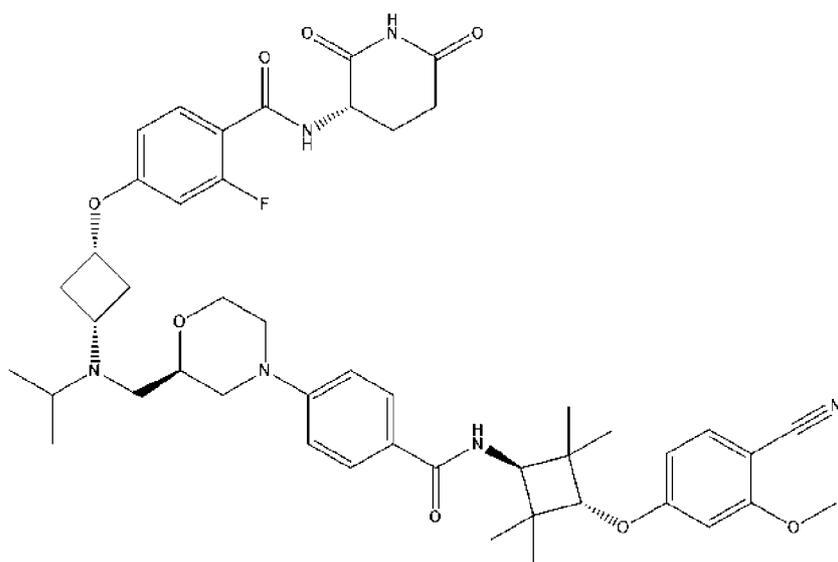
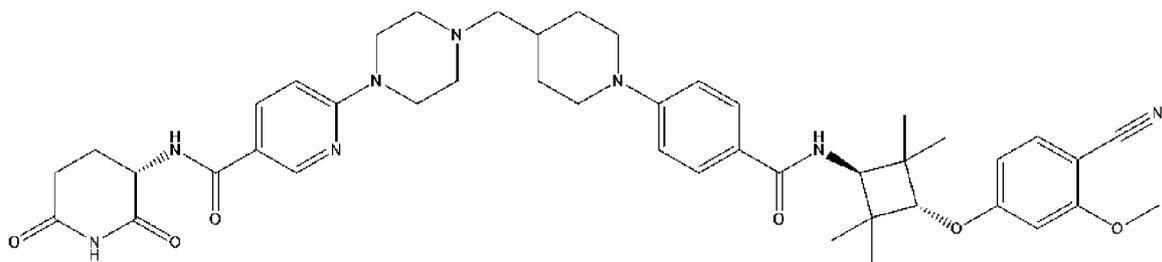
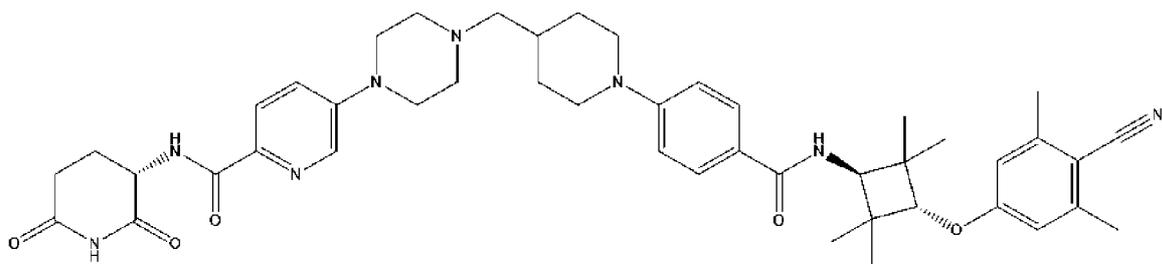


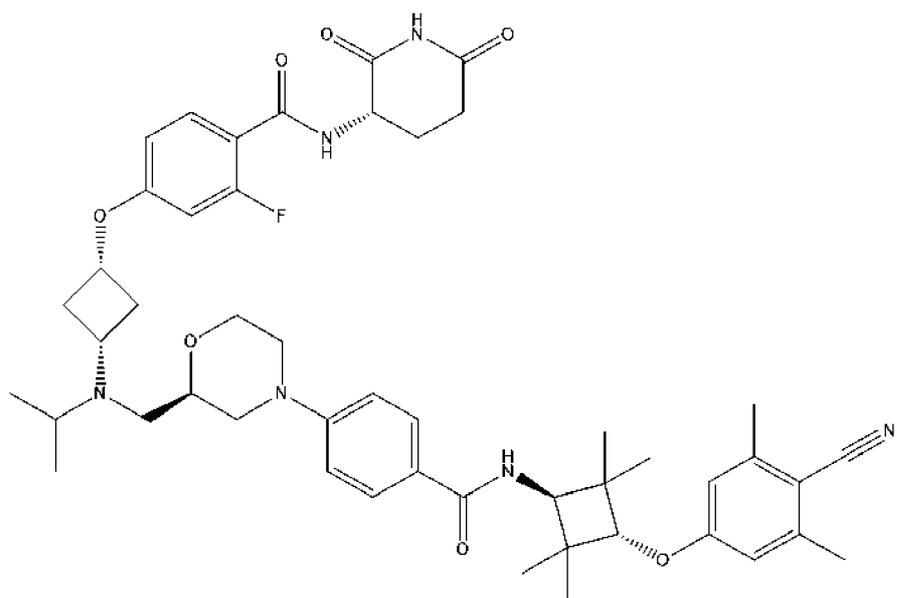
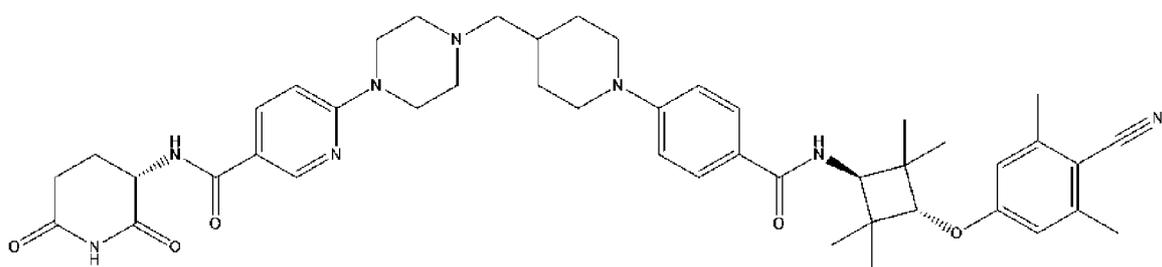
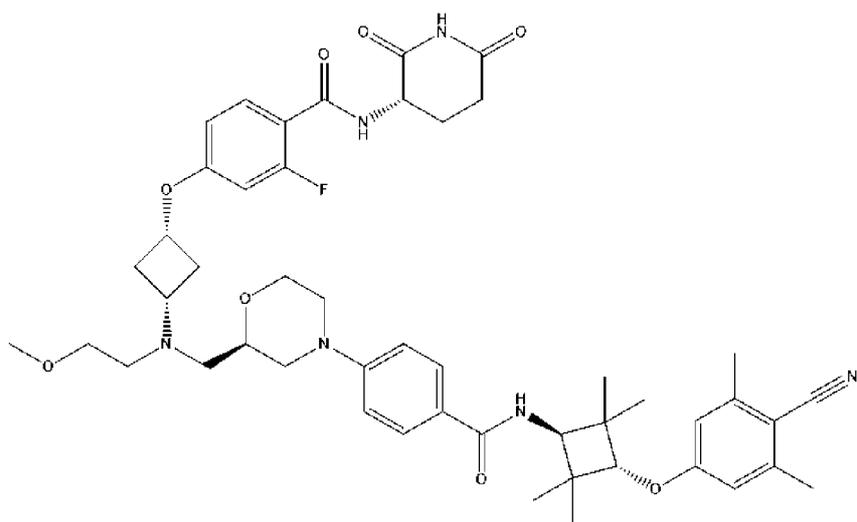


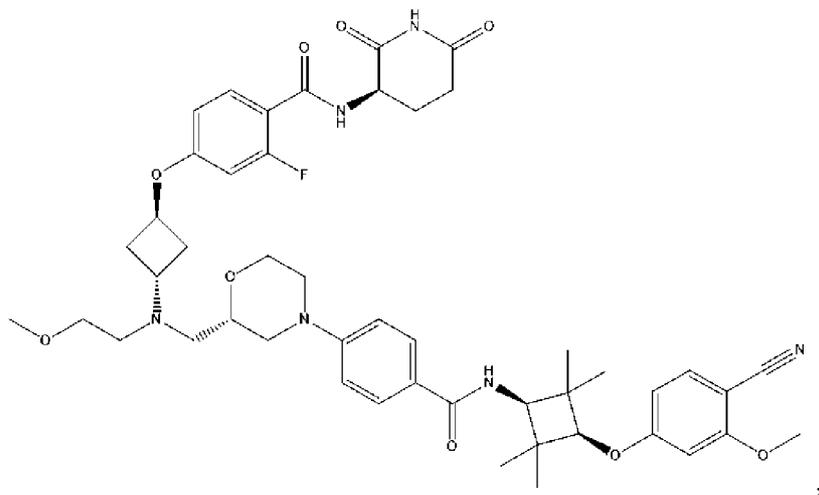
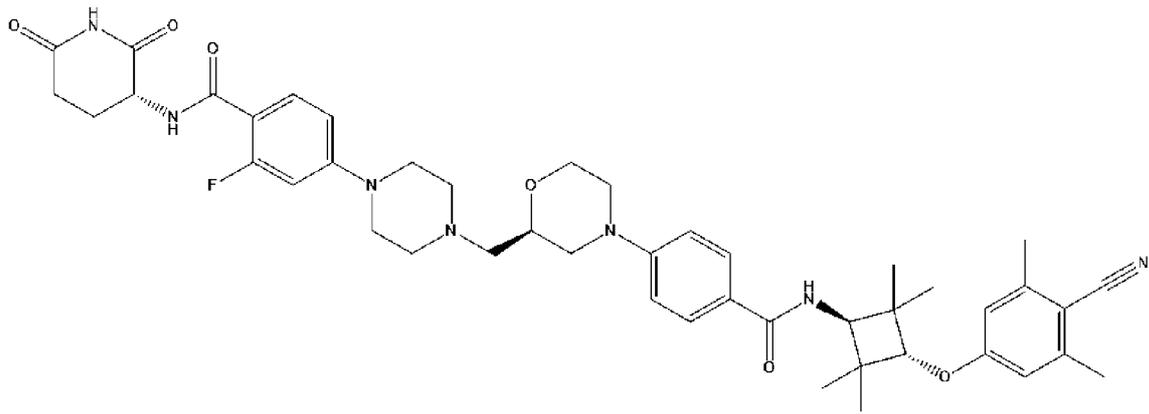
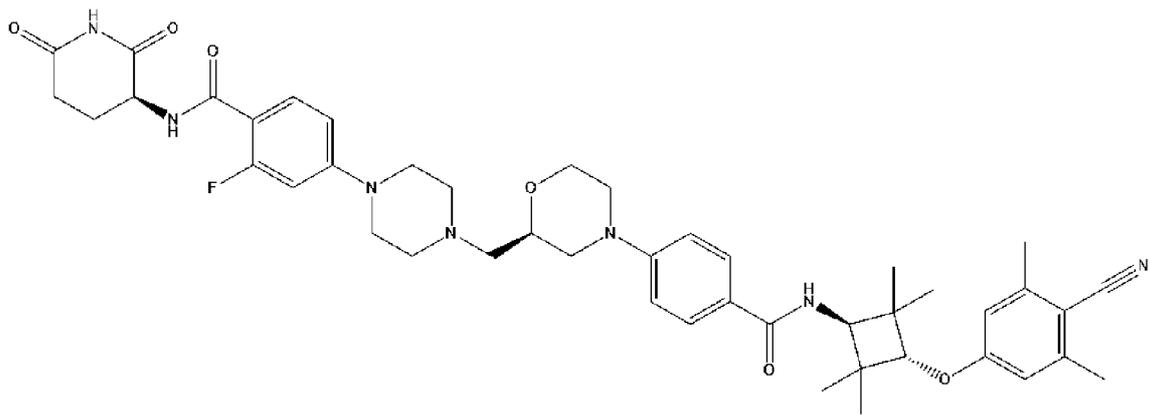
ИЛИ

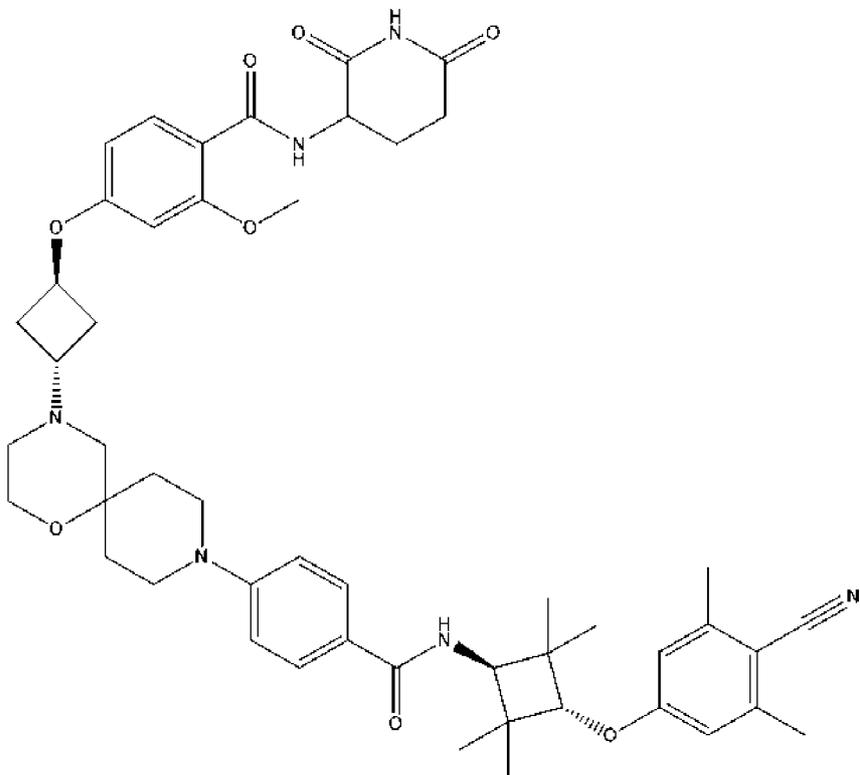
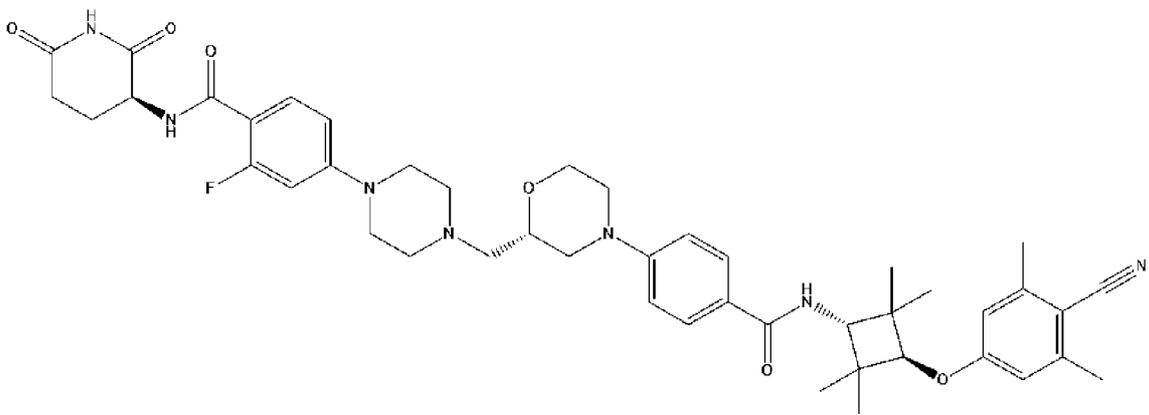
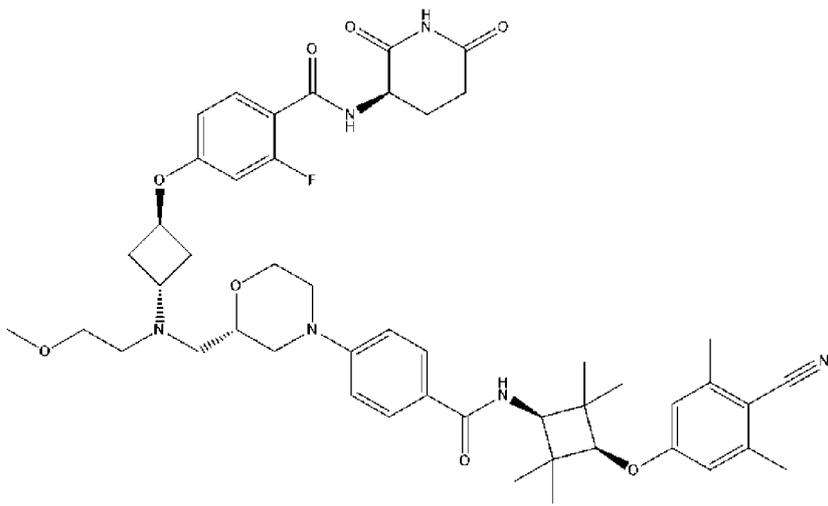




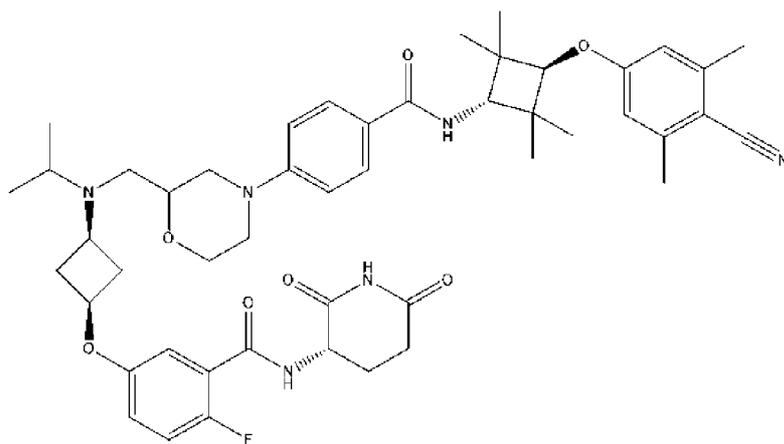
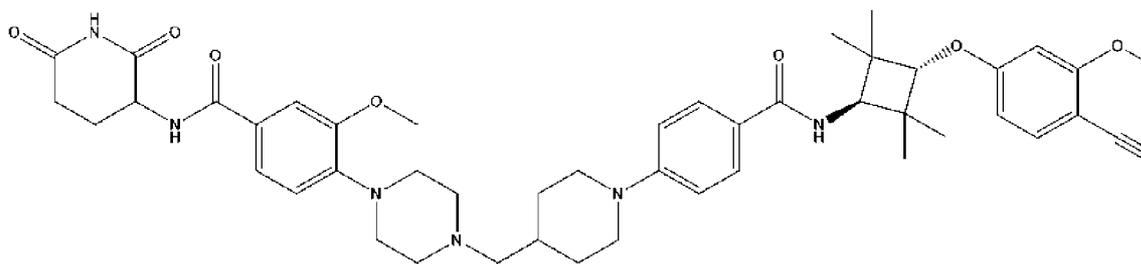
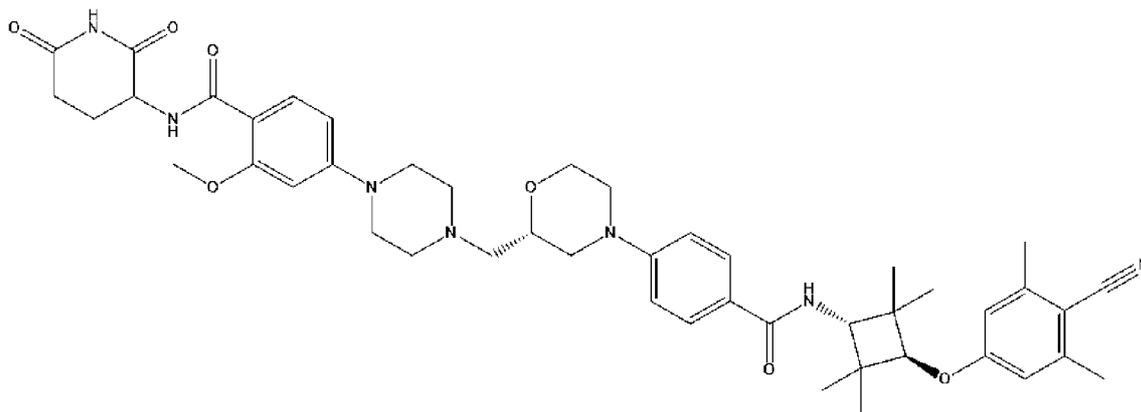
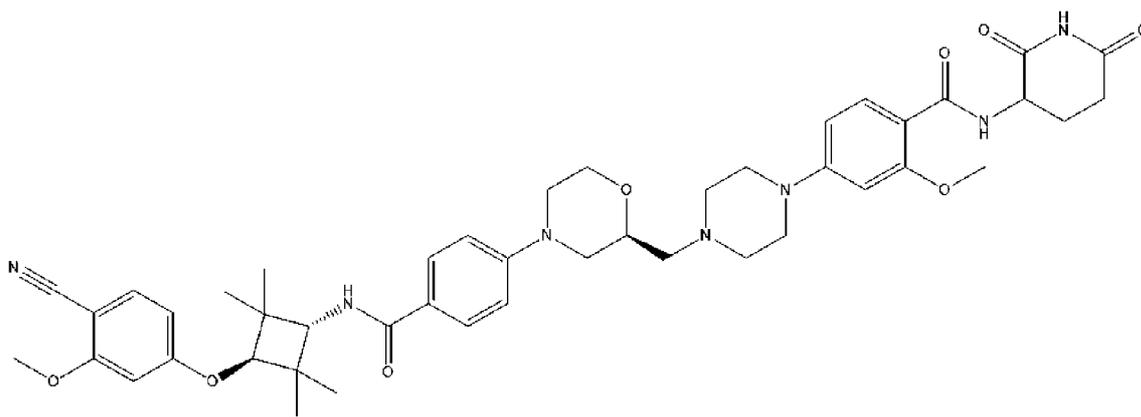


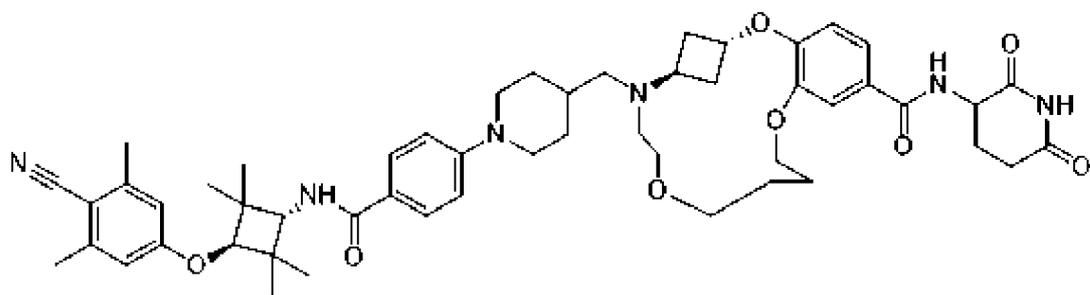
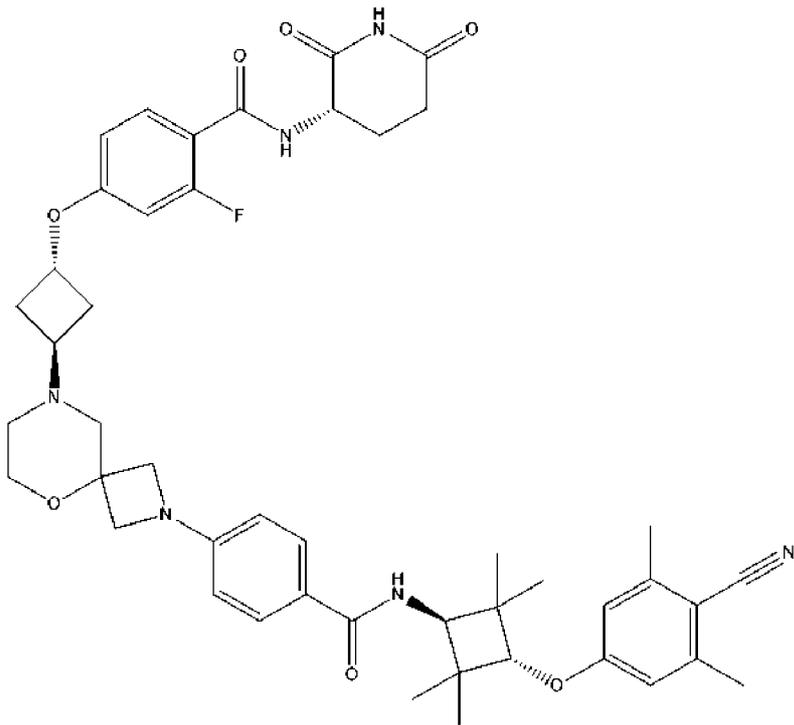
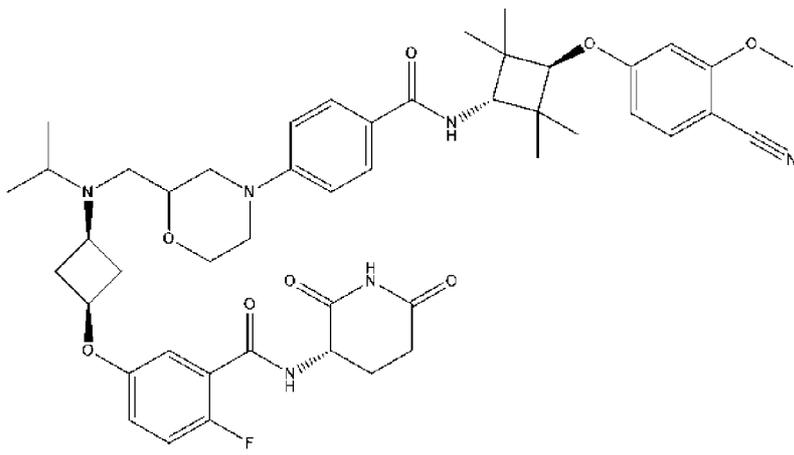


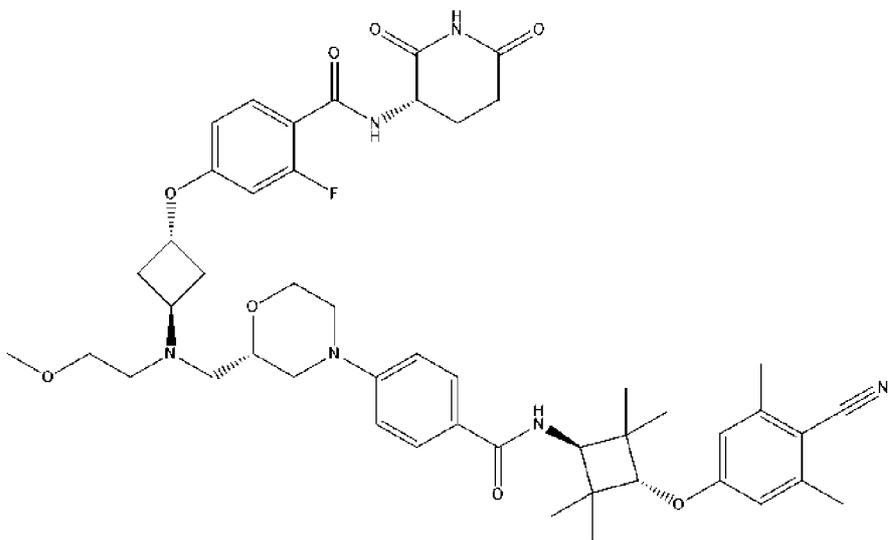
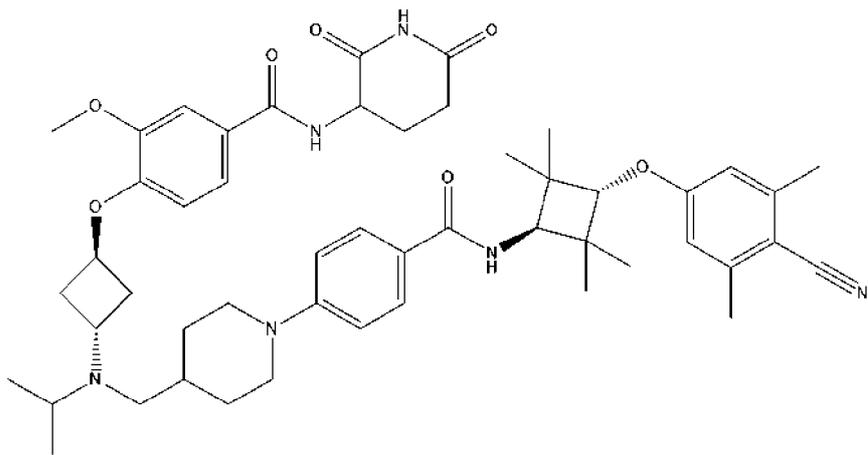
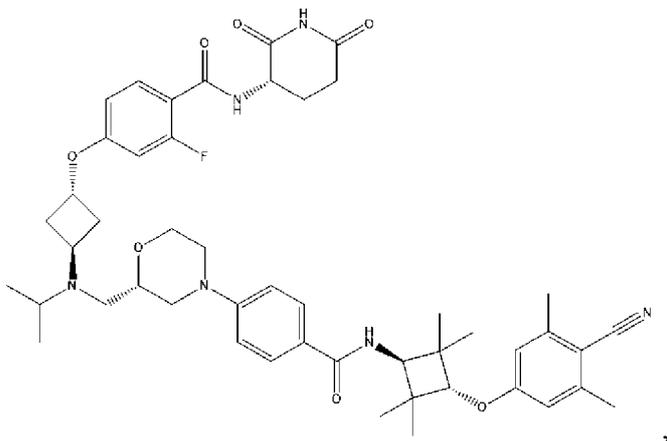


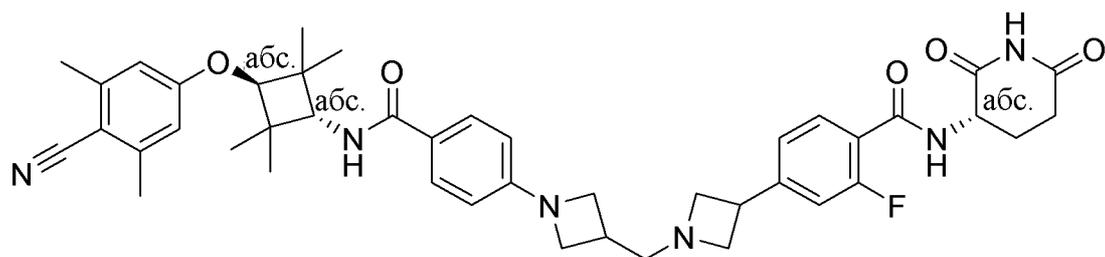
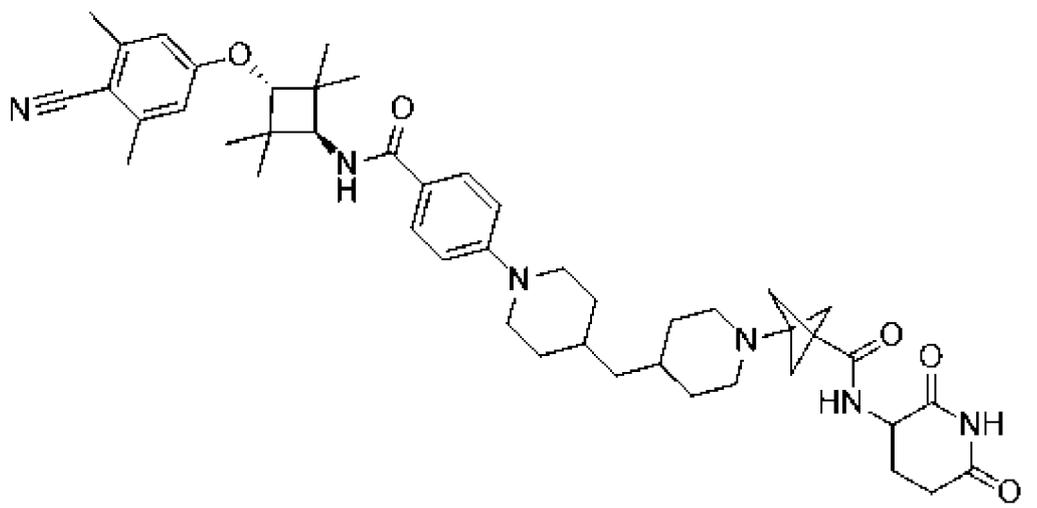
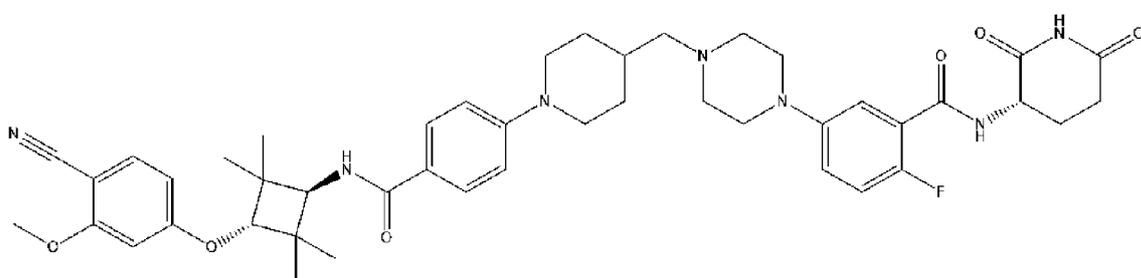
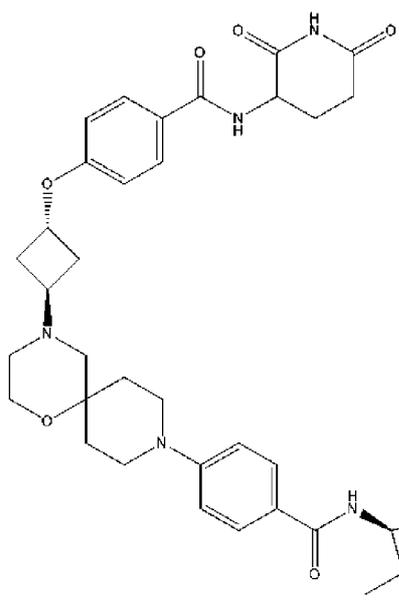


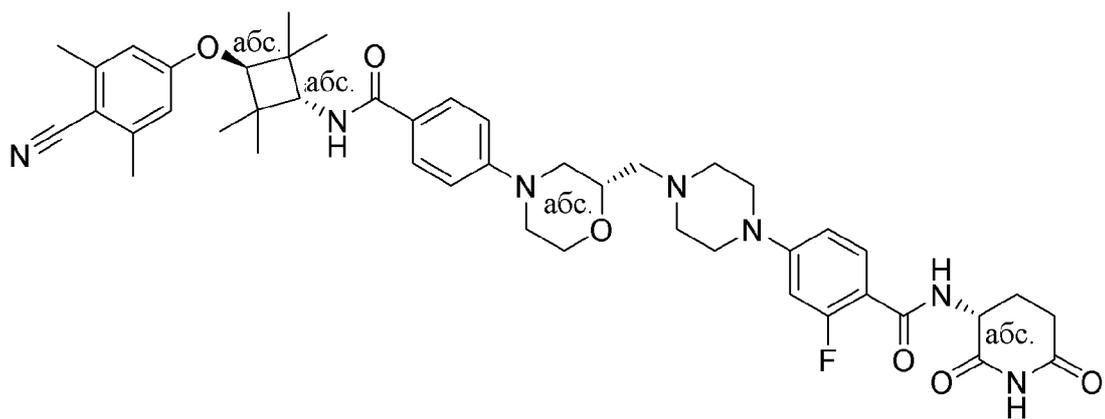
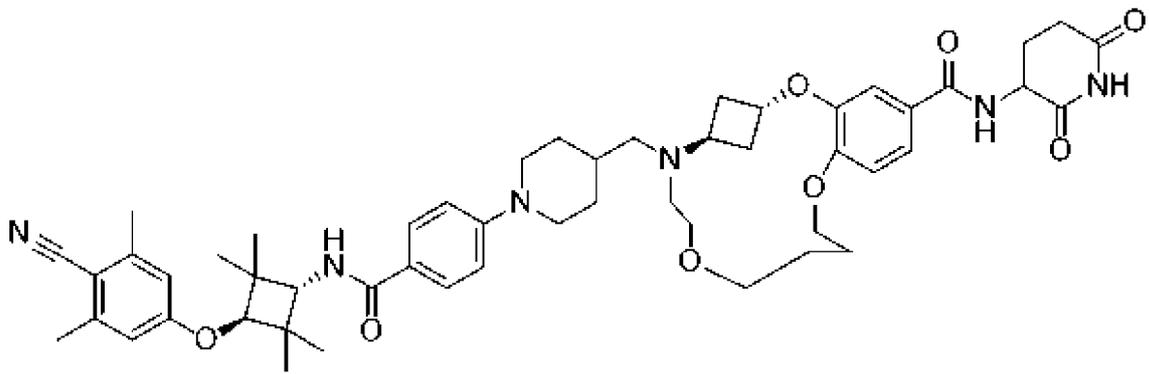
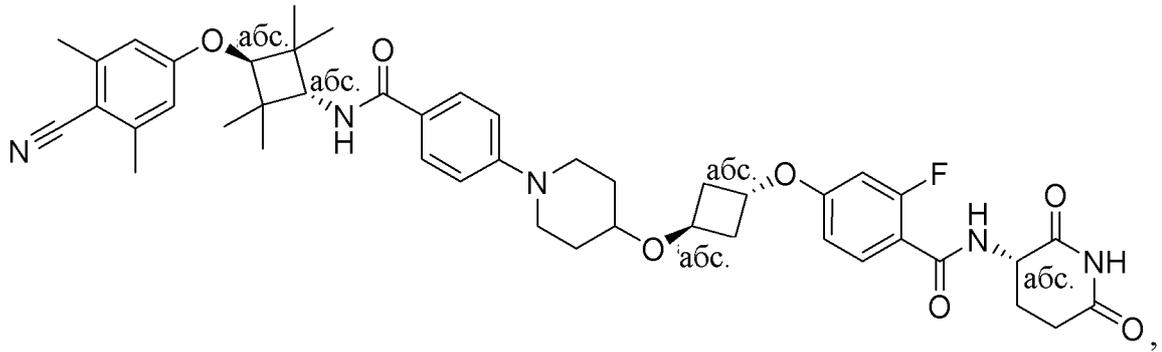
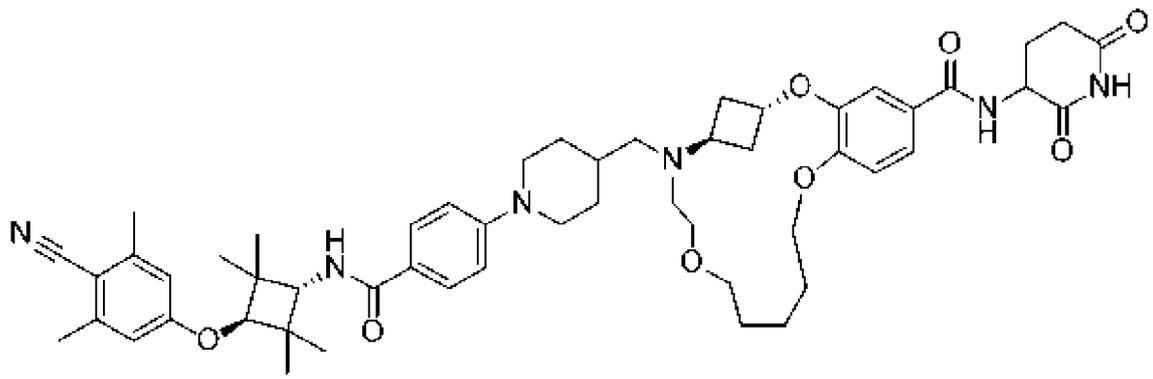




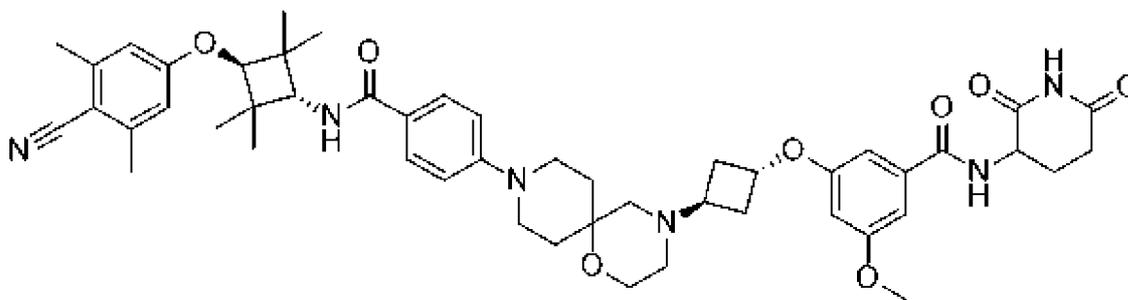








ИЛИ



или фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер или изотопное производное любого из вышеуказанных.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая бифункциональное соединение по любому из пп. 1-41 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

43. Фармацевтическая композиция по п. 42, где композиция составлена в виде таблетки и содержит одно или более из следующего: эмульгатор; поверхностно-активное вещество; связующее вещество; разрыхлитель; вещество, способствующее скольжению; и смазывающее средство.

44. Фармацевтическая композиция по п. 42 или п. 43, где композиция дополнительно содержит эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства.

45. Фармацевтическая композиция по п. 44, где дополнительное противораковое средство представляет собой эстрамустин, доцетаксел, кетоконазол, гозерелин, гистрелин, трипторелин, бусерелин, ципротерон, флутамид, бикалутамид, нилутамид, памидронат или золедронат.

46. Способ лечения рака предстательной железы у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества бифункционального соединения по любому из пп. 1-41 или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 42-45.

47. Способ по п. 46, где терапевтически эффективное количество бифункционального соединения вводят субъекту перорально.

48. Способ по п. 46 или п. 47, где терапевтически эффективное количество бифункционального соединения вводят субъекту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

49. Способ по любому из пп. 46-48, где терапевтически эффективное количество бифункционального соединения вводят субъекту один раз в день.

50. Способ по любому из пп. 46-49, где терапевтически эффективное количество бифункционального соединения вводят субъекту за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех разделенных доз.

51. Способ по любому из пп. 46-50, где терапевтически эффективное количество бифункционального соединения составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг.

52. Способ по любому из пп. 46-51, где терапевтически эффективное количество бифункционального соединения составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 750 мг.

53. Способ по любому из пп. 46-52, где терапевтически эффективное количество бифункционального соединения составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг.

54. Способ по любому из пп. 46-53, где терапевтически эффективное количество бифункционального соединения составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 250 мг.

55. Способ по любому из пп. 46-54, где во время введения субъект находится в состоянии не натошак.

56. Способ по любому из пп. 46-55, где во время введения субъект находится в состоянии натошак.

57. Способ по любому из пп. 46-56, дополнительно включающий введение эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства субъекту, нуждающемуся в этом.

58. Способ по п. 57, где противораковое средство представляет собой абиратерон, эстрамустин, доцетаксел, кетоконазол, гозерелин, гистрелин, трипторелин, бусерелин, ципротерон, флутамид, бикалутамид, нилутамид, памидронат или золедронат.

59. Способ по любому из пп. 46-58, где у субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, имеется по меньшей мере одна соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью.

60. Способ по любому из пп. 46-59, где рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

61. Способ по любому из пп. 46-60, где рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы.

62. Способ лечения рака предстательной железы в субпопуляции субъектов, у которых имеется рак предстательной железы, включающий:

отбор субъекта, у которого имеется рак предстательной железы, для лечения на основании биомаркерного статуса опухоли, ассоциированной с соматической AR, у субъекта и

введение терапевтически эффективного количества бифункционального соединения по любому из пп. 1-42 или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 43-46.

63. Способ по п. 62, где биомаркерный статус опухоли, ассоциированной с соматической AR, у субъекта включает по меньшей мере одну соматическую мутацию AR, ассоциированную с опухолью.

64. Способ по п. 62, где биомаркерный статус по AR у субъекта определяют с помощью анализа ctDNA, флуоресцентной гибридизации *in situ*, иммуногистохимического исследования, ПЦР-анализа или секвенирования.

65. Способ по п. 62, где биомаркерный статус по AR у субъекта определяют в образце крови, полученном от субъекта.

66. Способ по п. 62, где биомаркерный статус по AR у субъекта определяют в образце биопсии солидных образований, полученной из опухоли субъекта.

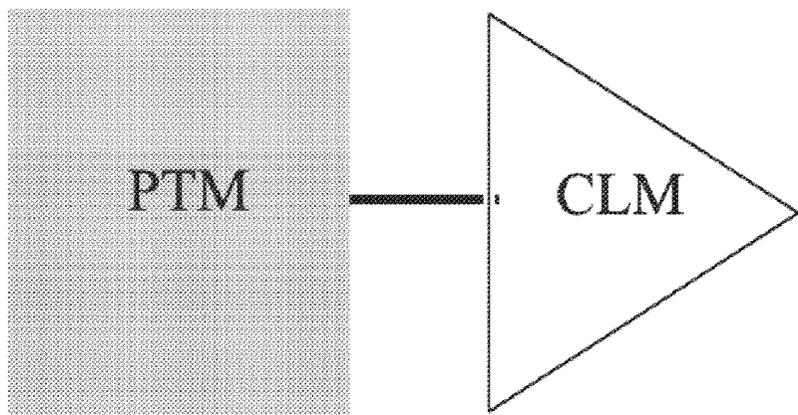
67. Способ по любому из пп. 62-66, где рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

68. Способ по любому из пп. 62-67, где рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы.

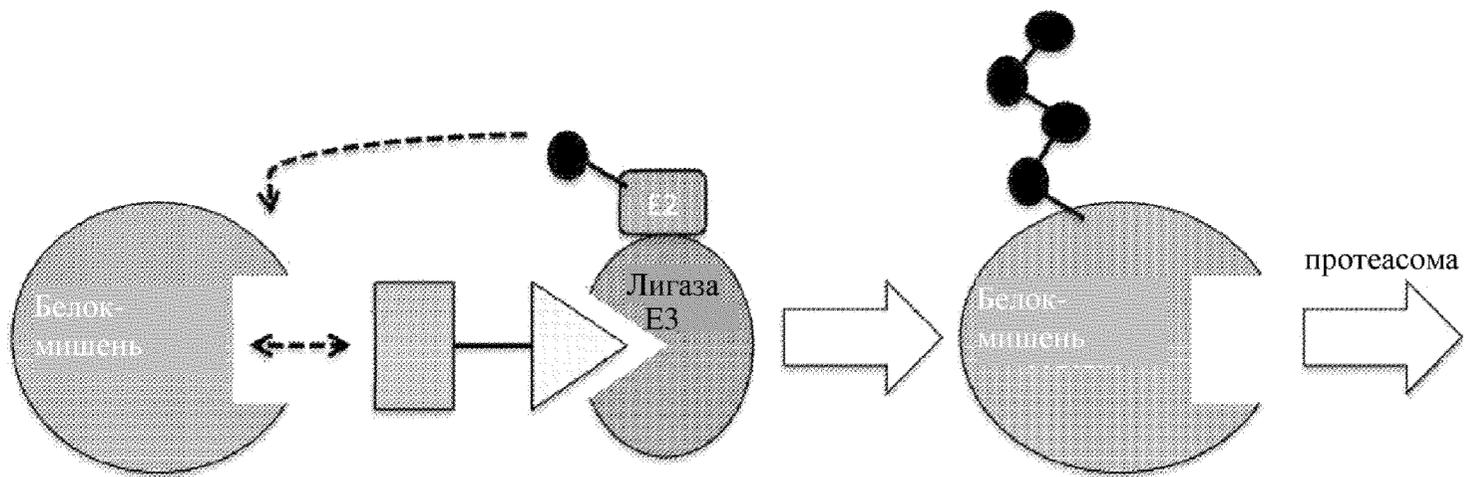
69. Способ по любому из пп. 63-68, где по меньшей мере одна соматическая мутация AR, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из L702H, M895V, M896V, T878A, F877L и H875Y.

По доверенности

ФИГ. 1А

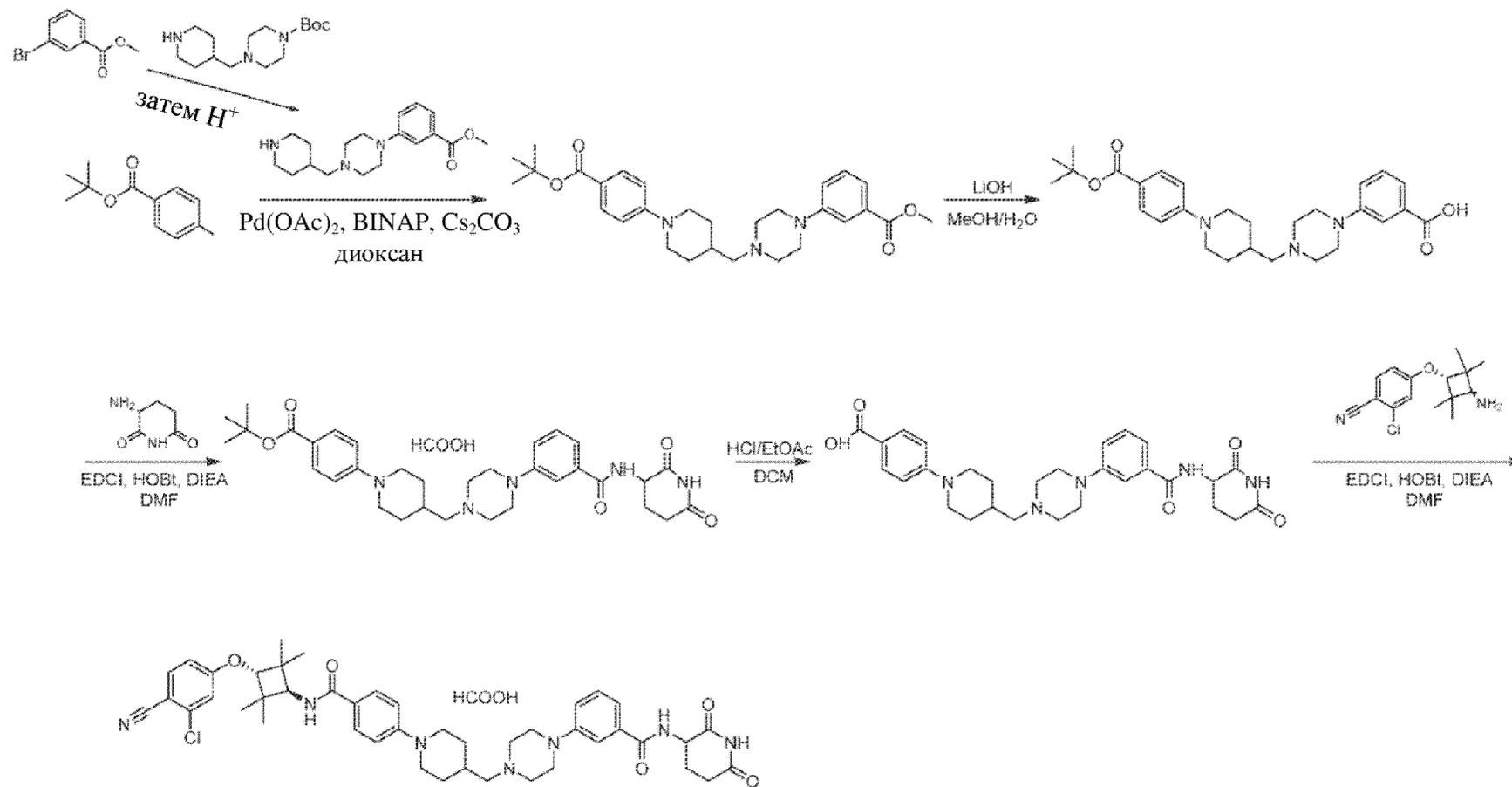


ФИГ. 1В

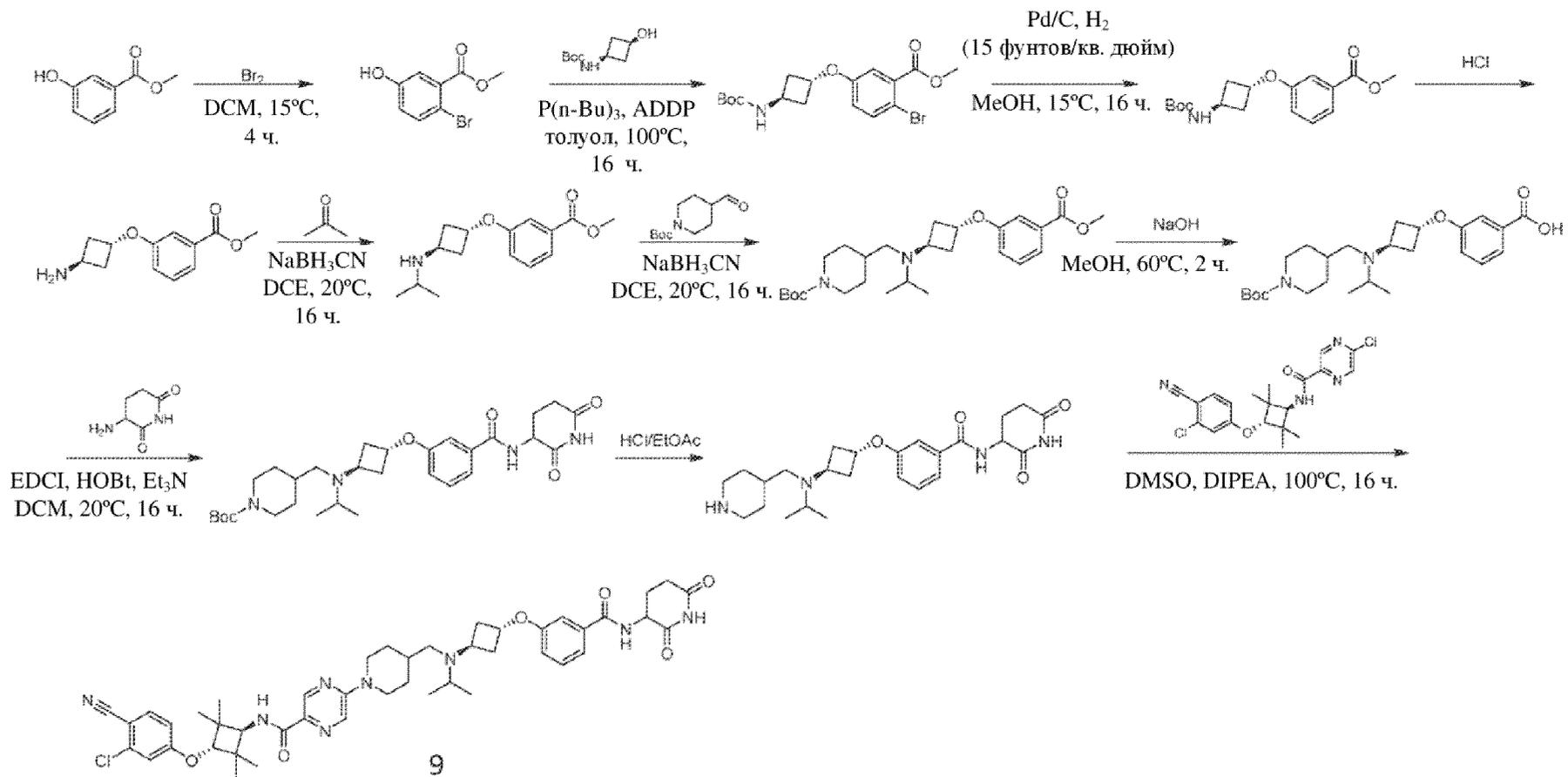


Разрушенный белок-мишень

ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4

