

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291935 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.10

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61K 47/68 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.17

(54) СРЕДСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РАЗЛОЖЕНИЕ IRAK, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/949,298; 63/040,906

(32) 2019.12.17; 2020.06.18

(33) US

(86) PCT/US2020/065628

(87) WO 2021/127190 2021.06.24

(71) Заявитель:
КИМЕРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Вайс Мэттью М. (US)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, содержащим их композиции и способам их применения.

A1

202291935

202291935

A1

СРЕДСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РАЗЛОЖЕНИЕ IRAK, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

5 ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается преимущество по предварительной заявке US62/949298, поданной 17 декабря 2019 г., и предварительной заявке US63/040906, поданной 18 июня 2020 г., содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

10 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, применимым для модулирования одной или более киназ, связанных с рецептором интерлейкина-1 ("IRAK"), посредством убиквитинирования и/или разложения с помощью соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и к способам применения указанных композиций для лечения различных нарушений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Путь передачи сигнала убиквитин-протеасома (UPP) является критически важным путем передачи сигнала, который регулирует ключевые регуляторные белки и обеспечивает разложение неправильно уложенных или аномальных белков. Из числа множества клеточных процессов UPP является важнейшим и наличие в нем дефектов или нарушение его баланса приводит к патогенезу ряда заболеваний. Присоединение убиквитина к конкретным белковым субстратам с помощью ковалентной связи обеспечивается путем воздействия E3-убиквитинлигаз.

Существует более 600 E3-убиквитинлигаз, которые способствуют протеканию убиквитинирования различных белков *in vivo*, которые можно разделить на четыре семейства: E3, содержащие домен HECT, E3, содержащие мотив U-box, E3, содержащие мономерный RING, и E3, состоящие из множества субъединиц. Общее описание приведено в публикации Li et al. (PLOS One, 2008, 3, 1487) под названием "Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's

dynamics and signaling"; в публикации Berndsen et al. (Nat. Struct. Моля. Biol., 2014, 21, 301-307) под названием "New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism"; в публикации Deshaies et al. (Ann. Rev. Biochem., 2009, 78, 399-434) под названием "RING domain E3 ubiquitin ligases"; в публикации Spratt et al. (Biochem. 2014, 458, 421-437) под названием "RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions"; и в публикации Wang et al. (Nat. Rev. Cancer., 2014, 14, 233-347) под названием "Roles of F-box proteins in cancer".

UPP играет ключевую роли в разложении быстро распадающихся и регуляторных белков, являющихся важными для ряда основных клеточных процессов, включая регуляцию клеточного цикла, модулирование рецепторов клеточной поверхности и ионных каналов, и презентацию антигена. Путь передачи сигнала участвует в нескольких формах злокачественных опухолей, в патогенезе нескольких генетических заболеваний (включая муковисцидоз, синдром Ангельмана и синдром Лиддла), в иммунном надзоре/патогенезе вирусных инфекций и в патологии атрофии мышц. Многие заболевания связаны с аномальным UPP и он оказывает неблагоприятное воздействие на клеточный цикл и деление клеток, клеточный ответ на стресс и на внеклеточные модуляторы, морфогенез нейронных сетей, модуляцию рецепторов клеточной поверхности, ионные каналы, секреторный путь, репарацию ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и биогенез органелл.

Недавно показано, что изменения, происходящие в этом процессе, вовлечены в патогенез нескольких заболеваний, как наследственных, так и приобретенных. Эти заболевания разделены на две основные группы: (а) такие, которые возникают вследствие утраты функции и возникающей в результате этого стабилизации некоторых белков, и (b) такие, которые возникают вследствие приобретения функции, т.е. аномального или ускоренного разложения целевого белка.

UPP используют для индуцирования селективного разложения белков, включая использование слияния белков с искусственно убиквитинированными целевыми белками и синтетическими малыми молекулами-зондами, для индуцирования зависимого от протеасомы разложения. Бифункциональные соединения, состоящие из лиганда, связывающего целевой белок, и лиганда E3-убиквитинлигазы, индуцируют опосредуемое протеасомой разложение

выбранных белков путем их рекрутмента в E3-убиквитинлигазу и последующего убиквитинирования. Эти подобные лекарственным средствам молекулы обеспечивают возможность временного регулирования экспрессирования белков. Такие соединения могут индуцировать инактивацию рассматриваемого белка при их добавлении к клеткам или при введении животному или человеку, и они могут быть применимыми в качестве биохимических реагентов и могут привести к созданию новой системы лечения заболеваний, в которой проводят удаление патогенных или онкогенных белков (Crews C, Chemistry & Biology, 2010, 17(6):551-555; Schnekloth JS Jr., Chembiochem, 2005, 6(1):40-46).

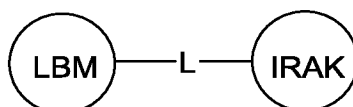
В данной области техники постоянно необходимы эффективные средства лечения заболеваний, в особенности, гиперплазий и раковых заболеваний, таких как множественная миелома. Однако неспецифическое воздействие и неспособность направленно действовать и модулировать одновременно белки определенных классов, такие как факторы транскрипции, является препятствием при разработке эффективных противораковых средств. Малые молекулы-терапевтические средства, которые эффективно используют разложение белка, опосредуемое E3-лигазой, для направленного воздействия на связанные с раком белки, такие как киназы, связанные с рецептором интерлейкина-1 ("IRAK"), являются перспективными в качестве терапевтических средств. Соответственно, сохраняется необходимость разработки соединений, которые являются средствами, обеспечивающими разложение IRAK, применимых в качестве терапевтических средств.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым бифункциональным соединениям, которые обеспечивают рекрутинг киназ IRAK к E3-убиквитинлигазе для разложения, и к способам их получения и применения. В частности, настоящее изобретение относится к бифункциональным соединениям, которые применимы в качестве модуляторов направленного убиквитинирования киназ IRAK, которые затем разлагаются и/или происходит их протекающее другим образом ингибирование с помощью бифункциональных соединений, описанных в настоящем изобретении. Преимуществом соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, заключается в том, что можно обеспечить широкий диапазон фармацевтической активности, соответствующей

разложению/ингибированию киназ IRAK. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам применения соединений, описанных в настоящем изобретении, в эффективном количестве для лечения или облегчения протекания заболевания, такого как рак, например, множественной миеломы.

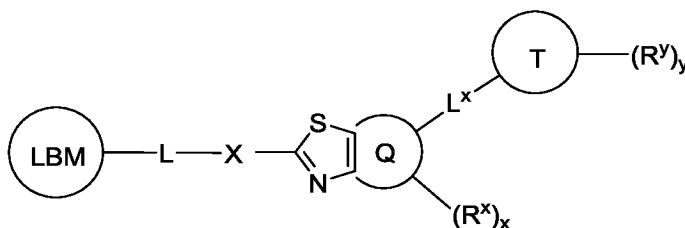
Настоящее изобретение также относится к направленному разложению киназ IRAK, осуществляемому путем применения бифункциональных молекул, включая бифункциональные молекулы, которые обеспечивают связывание вызывающего разложение фрагмента с лигандом, который связывается с киназами IRAK следующей общей формулы I:



I

или их фармацевтически приемлемой соли, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем изобретении.

Согласно изобретению было обнаружено, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции, являются эффективными для модулирования направленного убиквитинирования. Такие соединения описываются формулой I-a:



I-a

или их фармацевтически приемлемая соль, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к бифункциональным соединениям, которые не только обеспечивают разложение IRAK, но также обеспечивают разложение субстратов для IMiD (иммуномодулирующее имидное лекарственное средство), таких как Ikaros, Aiolos, или Ikaros и Aiolos.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции применимы для лечения целого ряда заболеваний, нарушений или патологических состояний, связанных с регуляцией

путей передачи сигналов, в которые вовлечены киназы IRAK. Такие заболевания, нарушения или патологические состояния включают описанные в настоящем изобретении.

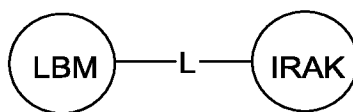
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для исследования участия ферментов IRAK в биологических и патологических процессах; исследования путей внутриклеточной передачи сигналов, наблюдающихся в тканях организма; и сравнительного исследования новых ингибиторов IRAK или средств, обеспечивающих разложение IRAK, или других регуляторов киназ, путей передачи сигналов и содержаний цитокина *in vitro* или *in vivo*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Общее описание некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащие их композиции применимы в качестве средств, обеспечивающих разложение одной или более протеинкиназ IRAK, и/или их ингибиторов. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обеспечивает разложение и/или ингибирование IRAK-1/2/3/4. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обеспечивает разложение IRAK4 и субстратов для IMiD, таких как Ikaros, Aiolos, или Ikaros и Aiolos.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



I

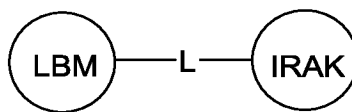
или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

IRAK обозначает IRAK связывающий фрагмент, способный связываться с одной или более киназ IRAK1, IRAK2, IRAK3 и IRAK4;

L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает IRAK с LBM; и

LBM обозначает фрагмент, связывающий E3-убиквитинлигазу.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:
IRAK обозначает IRAK связывающий фрагмент, способный связываться с IRAK4;
L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает IRAK с LBM; и
LBM обозначает фрагмент на основе IMiD, связывающий цереблон-Е3-убиквитинлигазу.

2. Соединения и определения

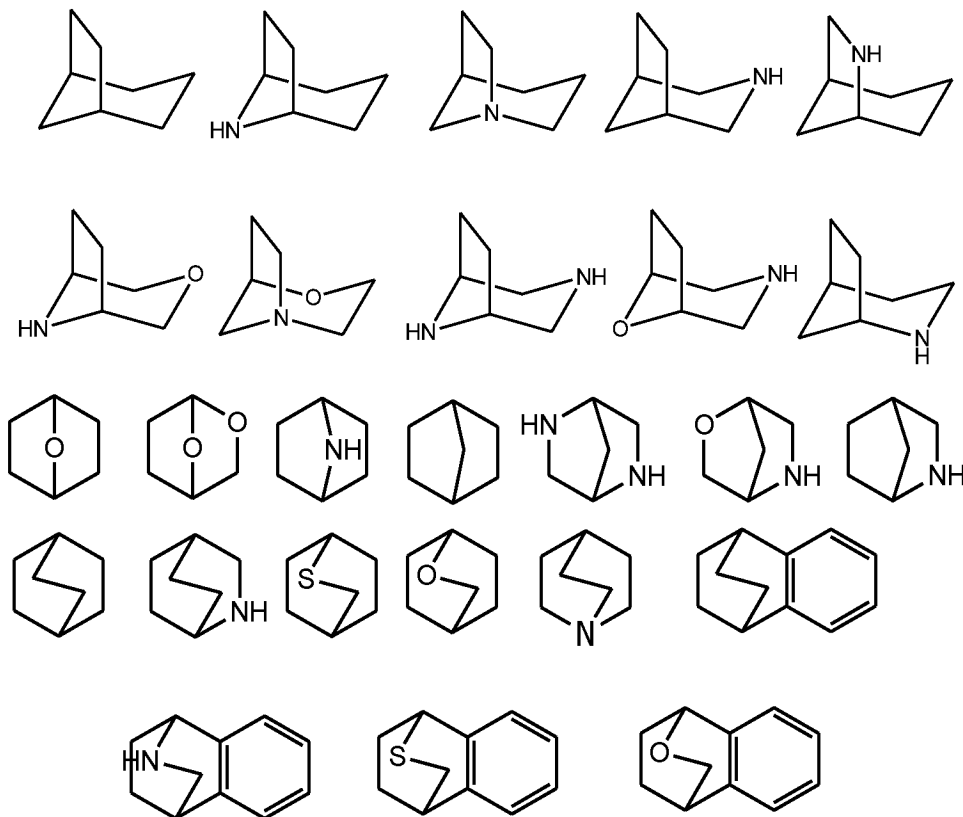
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают в общем описанные в настоящем изобретении и они дополнительно проиллюстрированы соединениями классов, подклассов и видов, раскрытых в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении, если не указано иное, применимы приведенные ниже определения. Для задач настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в публикациях "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа" при использовании в настоящем изобретении означает линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной, или которая содержит одну или большее количество кратных связей, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или большее количество кратных связей, но который не является ароматическим (в настоящем изобретении также называющийся "карбоциклом", "циклоалифатическим" или "циклоалкил"), который содержит

одно положение присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-5 алифатических атома углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода и в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах осуществления "циклоалифатический" (или "карбоцикл" или "циклоалкил") означает моноциклический C_3 - C_6 -углеводород, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или большее количество кратных связей, но который не является ароматическим, который содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются только ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и образованные из них комбинированные группы, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

При использовании в настоящем изобретении термин "мостиковая бициклическая" означает любую бициклическую кольцевую систему, т.е. карбоциклическую или гетероциклическую, насыщенную или частично ненасыщенную, содержащую по меньшей мере один мостик. В соответствии с определением IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии), "мостик" означает неразветвленную цепь атомов или атом, или валентную связь, соединяющую две головы мостика, где "голова мостика" означает любой атом каркаса кольцевой системы, который связан с тремя или большим количеством атомов каркаса (включая атомы водорода). В некоторых вариантах осуществления мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 элементов кольца и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, приведенные ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы по любому способному к замещению атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно содержит один или большее количество заместителей,

указанных для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно, любой способный к замещению атом азота, содержащийся в мостиковой бициклической группе, необязательно может являться замещенным. Типичные мостиковые бициклические группы включают:



Термин "низший алкил" означает линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу. Типичными низшими алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин "низший галогеналкил" означает линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу, которая замещена одним или большим количеством атомов галогенов.

Термин "гетероатом" означает один или большее количество следующих: кислород, сера, азот, фосфор или кремний (включая любую окисленную форму атома азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного атома азота; или способный к замещению атом азота, содержащийся в гетероциклическом кольце, например, N (как в случае 3,4-дигидро-2H-пирролила), NH (как в случае пирролидинила) или NR^+ (как в случае N-замещенного пирролидинила).

Термин "ненасыщенный" при использовании в настоящем изобретении означает, что фрагмент содержит одну или большее количество кратных связей.

При использовании в настоящем изобретении термин "двухвалентная насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная C_1 - C_8 -

5 углеводородная цепь (или C_1 - C_6 - углеводородная цепь)" означает двухвалентные, алкиленовые, алкениленовые и алкиниленовые цепи, которые являются линейными или разветвленными, как это определено в настоящем изобретении.

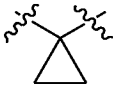
Термин "алкилен" означает двухвалентную алкильную группу.

"Алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, т.е. группу -
10 $(CH_2)_n$ -, в которой n обозначает положительное целое число, предпочтительно равное от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или большее количество содержащихся в метиле атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают описанные ниже для
15 замещенной алифатической группы.

Термин "алкенилен" означает двухвалентную алкенильную группу.

Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или большее количество атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители
20 включают описанные ниже для замещенной алифатической группы.

При использовании в настоящем изобретении термин "циклопропиленил" означает двухвалентную циклопропилную группу, обладающую следующей

структурой:  .

Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

25 Термин "арил" при использовании по отдельности или в виде части более крупного фрагмента, такого как "арилалкил", "арилалкоксигруппа" или "арилоксиалкил", означает моноциклические или бициклические кольцевые системы, содержащие всего от 5 до 14 элементов кольца, где по меньшей мере одно содержащееся в системе кольцо является ароматическим, и где каждое
30 содержащееся в системе кольцо содержит от 3 до 7 элементов кольца. Термин "арил" и термин "арильное кольцо" можно использовать взаимозаменяемым образом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения "арил"

означает ароматическую кольцевую систему, которая включает, но не ограничивается только ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., которые могут содержать один или большее количество заместителей. При использовании в настоящем изобретении термин "арил" также включает группу, в которой ароматическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством неароматических колец, такую как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т.п.

Термины "гетероарил" и "гетероар-" при использовании по отдельности или в виде части более крупного фрагмента, например, "гетероарилалкила" или "гетероарилалкоксигруппы", означает группу, содержащую от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащую 6, 10 или 14 π -электронов, обобщенных в циклической группировке; и в дополнение к атомам углерода содержащую от 1 до 5 гетероатомов. Термин "гетероатом" означает азот, кислород или серу и включает любую окисленную форму атома азота или серы и любую кватернизованную форму основного атома азота. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются только ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и "гетероар-" при использовании в настоящем изобретении также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством арильных, циклоалифатических или гетероциклических колец, где радикал или положение присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может являться моно- или бициклической. Термин "гетероарил" и термины "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический" можно использовать взаимозаменяемым образом, любой из этих терминов включает кольца, которые являются

необязательно замещенными. Термин "гетероарилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероарилом, где алкильный и гетероарильный фрагменты независимо являются необязательно замещенными.

При использовании в настоящем изобретении термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" используют взаимозаменяемым образом и они означают стабильный 5-7-членный моноциклический или 7-10-членный бициклический гетероциклический фрагмент, который является насыщенным или частично ненасыщенным, и в дополнение к атомам углерода содержит один или большее количество, предпочтительно от 1 до 4, гетероатомов, определенных выше. При использовании в отношении содержащегося в гетероцикле кольцевого атома термин "атом азота" включает замещенный атом азота. Так, например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, атомом азота может являться, N (как в случае 3,4-дигидро-2H-пирролила), NH (как в случае пирролидинила) или ^+NR (как в случае N-замещенного пирролидинила).

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, если это приводит к образованию стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может являться необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются только ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенилпирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diazepинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" используют в настоящем изобретении взаимозаменяемым образом и они также включают группы, в которых гетероциклическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, такие как индолинил, 3H-индолинил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклическая группа может являться моноциклической, бициклической, мостиковой бициклической или

спироциклической. Гетероциклильная группа может содержать один или большее количество групп $=O$ ("оксогруппа") или $=S$ ("тиооксогруппа"). Термин "гетероциклилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероциклилом, где алкильный и гетероциклильный фрагменты независимо являются

5 необязательно замещенными.

При использовании в настоящем изобретении термин "частично ненасыщенный" означает кольцевой фрагмент, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" включает кольца, содержащие множество положений кратных связей, но не

10 включают арильный или гетероарильный фрагменты, определенные в настоящем изобретении.

Как описано в настоящем изобретении, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать "необязательно замещенные" фрагменты. Термин "замещенный" в общем означает, что один или большее

15 количество атомов водорода, содержащиеся в указанном фрагменте, заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может содержать подходящий заместитель в каждом способном к замещению положении в группе, и если в любой указанной структуре более, чем один заместитель, выбранный из конкретной группы заместителей, может

20 находиться в более, чем одном положении, то во всех положениях заместители могут являться одинаковыми или разными. Комбинации заместителей, предусмотренные в настоящем изобретении, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных или возможных с химической точки зрения соединений. Термин "стабильные" при использовании в настоящем

25 изобретении означает соединения, которые в основном не изменяются при условиях, предназначенных для их получения, детектирования и, в некоторых вариантах осуществления, их извлечения, очистки и применения для одной или большего количества целей, раскрытых в настоящем изобретении.

Подходящими одновалентными заместителями способного к замещению

30 атома углерода, содержащегося в "необязательно замещенной" группе независимо являются галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, который может быть замещен с помощью R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, который может быть замещен

- с помощью R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен с помощью R° ;
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен с помощью R° ; $-\text{NO}_2$;
 $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(R^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{S})R^\circ$;
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$;
5 $-\text{N}(R^\circ)\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{N}(R^\circ)\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(R^\circ)\text{N}(R^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$;
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{C}(\text{S})R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$;
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})R^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})R^\circ$;
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$;
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)R^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$;
10 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2R^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$;
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})R^\circ$; $-\text{N}(R^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(R^\circ)\text{S}(\text{O})_2R^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)R^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$;
 $-\text{P}(\text{O})_2R^\circ$; $-\text{P}(\text{O})R^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})R^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{линейный или}$
 $\text{разветвленный } \text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{O}-\text{N}(R^\circ)_2$; или $-(\text{линейный или разветвленный } \text{C}_1\text{-}$
 $\text{C}_4\text{-алкилен})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(R^\circ)_2$, где каждый R° может являться замещенным, как это
15 определено ниже, и независимо обозначает водород, алифатическую $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$
углеводородную группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{-(5-6-членное гетероарильное}$
 кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное
кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода
или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых
20 R° , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют 3-12-членное
насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое
кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода
или серы, которое может являться замещенным, как это определено ниже.

- Подходящими одновалентными заместителями R° (или кольца,
25 образованного двумя независимыми R° вместе с промежуточными атомами)
независимо являются галоген, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{галоген}-\text{R}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{галоген}-\text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{линейный или}$
30 $\text{разветвленный } \text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилен})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ или $-\text{SSR}^\bullet$, где каждый $R^\bullet$ является
незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только
одним или более атомами галогена, и независимо выбран из алифатической $\text{C}_1\text{-}$
 $\text{C}_4\text{-углеводородной группы}$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членного насыщенного,

частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители содержащегося в R° насыщенного атома углерода включают $=O$ и $=S$.

- 5 Подходящие двухвалентные заместители насыщенного атома углерода, содержащегося в "необязательно замещенной" группе, включают следующие: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где в каждом случае R^* независимо выбран из водорода, алифатической C_1 - C_6 -углеводородной группы, которая может являться
- 10 замещенной так, как это определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними способными к замещению атомами углерода, содержащимися в "необязательно замещенной"
- 15 группе, включают: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где в каждом случае R^* независимо выбран из числа водород, алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, которая может являться замещенной так, как это определено ниже, или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.
- 20 Подходящие заместители содержащейся в R^* алифатической группы включают галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$, где каждый $R^\bullet$ является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или
- 25 более атомами галогена, и независимо выбран из алифатической C_1 - C_4 -углеводородной группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

- Подходящие двухвалентные заместители способного к замещению атома азота, содержащегося в "необязательно замещенной" группе, включают $-R^\dagger$,
- 30 $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый $R^\dagger$ независимо обозначает водород, алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу, которая может являться замещенной так, как это определено ниже, незамещенный $-OPh$, или

незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых $R^{\dagger}$, взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящими заместителями содержащейся в $R^{\dagger}$ алифатической группы независимо являются галоген, $-R^{\bullet}$, $-(\text{галоген}-R^{\bullet})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\bullet}$, $-\text{O}(\text{галоген}-R^{\bullet})$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\bullet}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\bullet}$, $-\text{NR}^{\bullet}_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый $R^{\bullet}$ является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или более атомами галогена, и независимо выбран из алифатической C_1 - C_4 -углеводородной группы, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

При использовании в настоящем изобретении термин "соединение, предлагаемое в настоящем изобретении" означает соединения любых классов, подклассов и/или видов, указанных в настоящем изобретении.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" означает такие соли, которые в соответствии с квалифицированной медицинской оценкой пригодны для применения в соприкосновении с тканями человека и низших животных без проявления нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и при разумном соотношении польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Так, например, S. M. Berge et al., подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в публикации J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящее изобретение в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения с кислотами являются соли аминов, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и

хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные по другим методикам, использующимся в данной области техники, таким как ионный обмен. Другие

5 фармацевтически приемлемые соли включают адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бисульфаты, бораты, бутираты, камфораты, камфорсульфонаты, цитраты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, формиаты, фумараты, глюкогептонаты, глицерофосфаты, глюконаты, гемисульфаты, гептаноаты,

10 гексаноаты, гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактобионаты, лактаты, лаураты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, метансульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пивалаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, п-

15 толуолсульфонаты, ундеканаты, валераты и т.п.

Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_1-C_4\text{-алкила})_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли

20 содержат, если это является подходящим, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов вместе с противоионами, такими как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Если не указано иное, структуры, указанные в настоящем изобретении,

25 также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереоизомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R- и S-конфигурации каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеры относительно двойной связи, и конформационные Z- и E-изомеры. Поэтому в объем настоящего изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, а также

30 смеси энантиомеров, диастереоизомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Если не указано иное, в объем настоящего изобретения входят все таутомерные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Кроме

того, если не указано иное, структуры, указанные в настоящем изобретении, также включают соединения, которые различаются только наличием одного или большего количества изотопно обогащенных атомов. Так, например, в объем настоящего изобретения входят соединения, обладающие предлагаемыми в настоящем изобретении структурами, включающими структуры, в которых водород заменен на дейтерий или тритий, или в которых углерод заменен на обогащенный посредством ^{13}C или ^{14}C углерод. Такие соединения применимы, например, в качестве средств для анализа, в качестве образцов для биологических исследований или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

При использовании в настоящем изобретении термин "ингибитор" определен, как соединение, которое связывается с киназой IRAK и/или ингибирует ее при измеримом сродстве. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обладает значением IC_{50} и/или константы связывания, равным менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ.

При использовании в настоящем изобретении термин "средство, обеспечивающее разложение" определен как гетеробифункциональное или одновалентное соединение, которое связывается и с киназой IRAK, и E3-лигазой, и/или ингибирует их при измеримом сродстве, что приводит к убиквитинированию и последующему разложению киназы IRAK. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение, имеет значение DC_{50} менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ. При использовании в настоящем изобретении термин "одновалентное" означает соединение, обеспечивающее разложение, не содержащее дополнительный связывающий E3-лигазу фрагмент.

К соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, можно присоединить поддающийся обнаружению фрагмент. Следует понимать, что такие соединения применимы в качестве визуализирующих средств. Для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что поддающийся обнаружению фрагмент можно присоединить к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, через подходящий

заместитель. При использовании в настоящем изобретении термин "подходящий заместитель" означает фрагмент, к которому можно присоединить поддающийся обнаружению фрагмент с помощью ковалентной связи. Такие фрагменты хороши известны специалисту с общей подготовкой в данной области техники и они

5 включают группы, содержащие, например, карбоксилатный фрагмент, аминный фрагмент, тиольный фрагмент или гидроксильный фрагмент и т.п. Следует понимать, что такие фрагменты могут быть непосредственно присоединены к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или они могут быть присоединены через соединяющую группу, такую как двухвалентная

10 насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь. В некоторых вариантах осуществления такие фрагменты можно присоединить с помощью клик-химии. В некоторых вариантах осуществления такие фрагменты можно присоединить по реакции 1,3-циклоприсоединения азиды и алкина, необязательно в присутствии катализатора на основе меди. Методики клик-химии известны в данной области

15 техники и они включают описанные в публикациях Rostovtsev *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-99, и Sun *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 2006, 17, 52-57.

При использовании в настоящем изобретении термин "поддающийся обнаружению фрагмент" и термин "метка" используют взаимозаменяемым образом и они означают любой фрагмент, который поддается обнаружению,

20 например, первичные метки и вторичные метки. Первичные метки, такие как радиоактивные изотопы (например, тритий, ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S или ^{14}C), метки для проведения масс-спектрометрии и флуоресцентные метки, представляют собой генерирующие сигнал "репортерные" группы, которые можно обнаружить без проведения дополнительных модификаций. Поддающиеся обнаружению

25 фрагменты также включают люминесцентные и фосфоресцентные группы.

Термин "вторичная метка" при использовании в настоящем изобретении означает такие фрагменты, как биотин и различные антигены белков, в случае которых для получения поддающегося детектированию сигнала необходимо наличие вторичного промежуточного продукта. В случае биотина вторичные

30 промежуточные продукты могут включать конъюгаты стрептавидин-фермент. В случае меток-антигенов вторичные промежуточные продукты могут включать конъюгаты антитело-фермент. Некоторые флуоресцентные группы могут выступать в роли вторичных меток, поскольку при проведении исследования с

помощью резонансного переноса энергии флуоресценции (РПЭФ) они обеспечивают перенос энергии к другой группе и вторая группа генерирует поддающийся обнаружению сигнал.

Термины "флуоресцентная метка", "флуоресцентный краситель" и "флуорофор" при использовании в настоящем изобретении означают фрагменты, которые поглощают световую энергию при определенной длине волны возбуждения и испускают световую энергию при другой длине волны. Примеры флуоресцентных меток включают, но не ограничиваются только ими: красители Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 и Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, красители BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), карбоксиродамин 6G, карбокси-X-родамин (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, кумарин 343, цианиновые красители (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), данзил, дапоксил, диалкиламинокумарин, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеин, DM-NERF, эозин, эритрозин, флуоресцеин, FAM, гидроксикумарин, IRDyes (инфракрасные красители, IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, лиссамин-родамин B, Marina Blue, метоксикумарин, нафтофлуоресцеин, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, пирен, родамин B, родамин 6G, зеленый родамин, красный родамин, Rhodol Green, 2',4',5',7'-тетрабромсульфонфлуоресцеин, тетраметилродамин (TMR), карбокситетраметилродамин (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X.

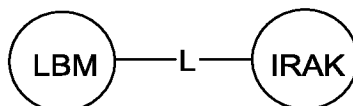
Термин "метка для проведения масс-спектрометрии" при использовании в настоящем изобретении означает любой фрагмент, который можно однозначно обнаружить на основании его массы с использованием методик обнаружения с помощью масс-спектрометрии (МС). Примеры меток для проведения масс-спектрометрии включают метки, высвобождающие электрофор, такие как N-[3-[4'-(п-метокситетрафторбензил)окси]фенил]-3-метилглицеронил]-изонипекотиновая кислота, 4'-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пентафторфенокси)-]метилацетофенон и их производные. Методики синтеза и использования таких меток для проведения масс-спектрометрии описаны в патентах US4650750, US4709016, US53608191, US5516931, US5602273, US5604104, US5610020 и

US5650270. Другие примеры меток для проведения масс-спектрометрии включают, но не ограничиваются только ими, нуклеотиды, дидезоксинуклеотиды, олигонуклеотиды, обладающие различной длиной цепи и базовым составом, олигопептиды, олигосахариды и другие синтетические полимеры, обладающие различной длиной цепи и мономерным составом. В качестве меток для проведения масс-спектрометрии также можно использовать большое количество различных органических молекул, нейтральных и заряженных (биологических молекул или синтетических соединений), обладающих массой, находящейся в подходящем диапазоне (100-2000 Да).

Термины "измеримое средство" и "измеримое ингибирование" при использовании в настоящем изобретении означают, что существует измеримое различие активности протеинкиназы IRAK в образце, содержащем соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или содержащую его композицию, и протеинкиназу IRAK, и активности протеинкиназы IRAK в эквивалентном образце, содержащем протеинкиназу IRAK и не содержащем указанное соединение или содержащую его композицию.

3. Описание типичных вариантов осуществления

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

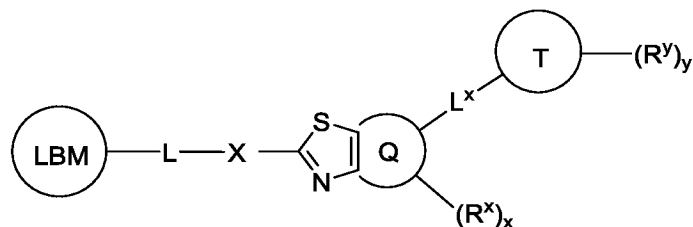
IRAK обозначает связывающий IRAK4 фрагмент;

L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает IRAK с LBM; и

LBM обозначает фрагмент связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу.

Связывающий IRAK фрагмент (IRAK)

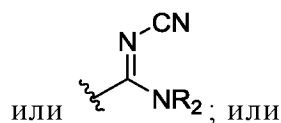
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой IRAK обозначает связывающий IRAK4 фрагмент с образованием соединения формулы I-a:



I-a

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой DIM и L являются такими, как определено и описано в настоящем изобретении, и в которой:

каждый R^x независимо обозначает водород, дейтерий, R^z , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -CFR₂, -CF₂R, -CF₃, -CR₂(OR), -CR₂(NR₂), -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(S)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -N⁺(O⁻)R₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -P(O)R₂, -SiR₃, -Si(OR)R₂



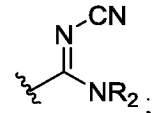
две группы R^x , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-7-членное частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C₁-C₆-углеводородной группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в

дополнение к атомам углерода и азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^y независимо обозначает водород, дейтерий, R^z , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -CF₂R, -CF₃, -CR₂(OR),
5 -CR₂(NR₂), -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(S)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -OP(O)R₂,

-OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -SiR₃, -SF₅ или ;
-OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -SiR₃, -SF₅ или

каждый R^z независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C₁-C₆-углеводородной группы, фенила, 4-7-
10 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо Q выбрано из бензила или конденсированного 5-6-членного
15 гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

кольцо T выбрано из фенила, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического, бициклического, мостикового бициклического или спироциклического карбоциклического или
20 гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-10-членного моноциклического или бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где кольцо T дополнительно необязательно замещено 1-2 оксогруппами;

25 L^x обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁-C₃-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -C^y-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -CR₂-, -CRF-, -CF₂-, -NR-, -N=CR-, -CR=CR- или -S(O)₂-, где R, содержащийся в -CR₂-, -CRF-, -NR-, -N=CR- или
30 -CR=CR-, в комбинации с R^x или R^y может образовать 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо,

содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

- Cu^x - обозначает необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-5-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где кольцо - Cu^x - необязательно замещено 1-2 оксогруппами;

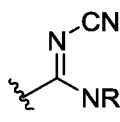
X обозначает ковалентную связь или необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического, бициклического, мостикового бициклического или спироциклического карбоциклиленила или гетероциклиленила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый x равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый y равен 0, 1, 2, 3 или 4;

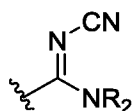
где соединение формулы I-a не является соединением I-1 или I-2, приведенным в Таблице 1A.

Как в общем определено выше, каждый R^x независимо обозначает водород, дейтерий, R^z , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -CFR₂, -CF₂R, -CF₃, -CR₂(OR), -CR₂(NR₂), -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -N⁺(O⁻)R₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -

$P(O)R_2$, -SiR₃, -Si(OR)R₂ или ; или две группы R^x , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-7-членное частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

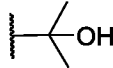
В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает R^z . В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает галоген.

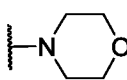
В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -NO₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -NR₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -S(O)₂R. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -S(O)₂NR₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -CFR₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -CF₂R. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -CF₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -CR₂(OR). В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -CR₂(NR₂). В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -C(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -N⁺(O⁻)R₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -OP(O)R₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -OP(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -OP(O)(OR)NR₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -OP(O)(NR₂)₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -P(O)R₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -SiR₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -Si(OR)R₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает -SF₅. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо обозначает

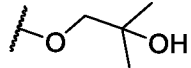


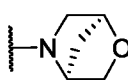
В некоторых вариантах осуществления две группы R^x , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых

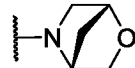
вариантах осуществления две группы R^x , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 3-5-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое спиросочлененное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы,

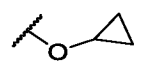
5 В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-CF_2H$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OMe$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-Me$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OCF_2H$. В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает $-OCF_3$. В некоторых

10 вариантах осуществления R^x обозначает . В некоторых вариантах

осуществления R^x обозначает . В некоторых вариантах

осуществления R^x обозначает . В некоторых вариантах осуществления

R^x обозначает . В некоторых вариантах осуществления R^x обозначает



15 В некоторых вариантах осуществления каждый R^x выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

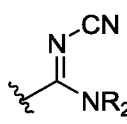
Как в общем определено выше, каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1 - C_6 -углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично
20 ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или две группы R , присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными
25 атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атомам углерода и азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R обозначает

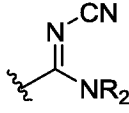
необязательно замещенную группу, выбранную из числа алифатических C₁-C₆-углеводородных групп. В некоторых вариантах осуществления каждый R обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления каждый R обозначает необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления каждый R обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления каждый R выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

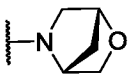
Как в общем определено выше, каждый R^y независимо обозначает водород, дейтерий, R^z, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -CFR₂, -CF₂R, -CF₃, -CR₂(OR), -CR₂(NR₂), -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -N⁺(O⁻)R₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -

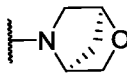
P(O)R₂, -SiR₃, -Si(OR)₂, -SF₅ или ; или две группы R^y, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^y обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает R^z. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает -NO₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает -OR. В

- некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-SR$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает -
- 5 $S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-S(O)R$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-CFR_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-CF_2R$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y
- 10 независимо обозначает $-CR_2(OR)$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-CR_2(NR_2)$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-C(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-C(O)NR_2$. В
- 15 некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-N^+(O^-)R_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления
- 20 каждый R^y независимо обозначает $-OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-P(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-SiR_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-Si(OR)R_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает $-SF_5$. В
- 25 некоторых вариантах осуществления каждый R^y независимо обозначает . В некоторых вариантах осуществления две группы R^y , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-7-членное частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.
- 30 В некоторых вариантах осуществления R^y обозначает $-CF_2Me$. В некоторых вариантах осуществления R^y обозначает $-CFMe_2$. В некоторых вариантах осуществления R^y обозначает $-Me$. В некоторых вариантах осуществления R^y

обозначает $-\text{OCF}_3$. В некоторых вариантах осуществления R^y обозначает фтор. В

некоторых вариантах осуществления R^y обозначает . В некоторых

вариантах осуществления R^y обозначает .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^y выбран из значений,
5 указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Как в общем определено выше, каждый R^z независимо обозначает
необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1 - C_6 -
углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично
ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома,
10 независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного
гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных
из азота, кислорода и серы.

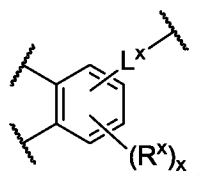
В некоторых вариантах осуществления каждый R^z независимо обозначает
необязательно замещенную группу, выбранную из числа алифатических C_1 - C_6 -
15 углеводородных групп. В некоторых вариантах осуществления каждый R^z
независимо обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых
вариантах осуществления каждый R^z независимо обозначает необязательно
замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное
гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных
20 из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления каждый R^z
независимо обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное
кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода
и серы.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^z выбран из значений,
25 указанных в приведенной ниже Таблице 1.

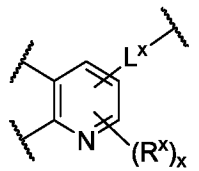
Как в общем определено выше, кольцо Q выбрано из бензила или
конденсированного 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3
гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления кольцо Q представляет собой
30 бензил. В некоторых вариантах осуществления кольцо Q представляет собой
конденсированное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3
гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

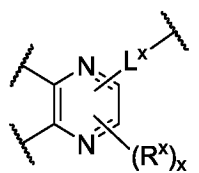
В некоторых вариантах осуществления кольцо Q представляет собой



В некоторых вариантах осуществления кольцо Q представляет собой



5 В некоторых вариантах осуществления кольцо Q представляет собой

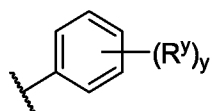


В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо Q выбрано из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

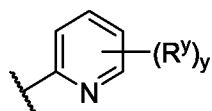
10 Как в общем определено выше, кольцо T выбрано из фенила, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического, бициклического, мостикового бициклического или спироциклического карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо
15 выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-10-членного моноциклического или бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где кольцо T дополнительно необязательно замещено 1-2 оксогруппами;

В некоторых вариантах осуществления кольцо T представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо T представляет собой 4-11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое,
20 бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо T представляет собой 5-10-членное моноциклическое или бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо
25 выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо T дополнительно необязательно замещено 1-2 оксогруппами.

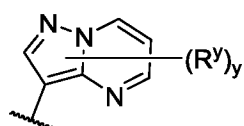
В некоторых вариантах осуществления кольцо Т представляет собой



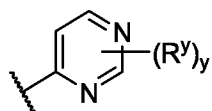
В некоторых вариантах осуществления кольцо Т представляет собой



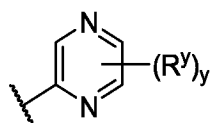
5 В некоторых вариантах осуществления кольцо Т представляет собой



В некоторых вариантах осуществления кольцо Т представляет собой

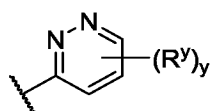


В некоторых вариантах осуществления кольцо Т представляет собой



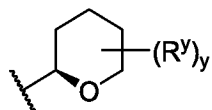
10

В некоторых вариантах осуществления кольцо Т представляет собой



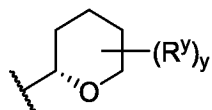
В некоторых вариантах осуществления кольцо Т представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо Т представляет собой



15

В некоторых вариантах осуществления кольцо Т представляет собой



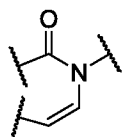
В некоторых вариантах осуществления кольцо Т выбрано из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Как в общем определено выше, L^x обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на $-C_y^x-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-CR_2-$, $-CRF-$, $-CF_2-$, $-NR-$, $-N=CR-$, $-CR=CR-$ или $-S(O)_2-$, где R, содержащийся в $-CR_2-$, $-CRF-$, $-NR-$, $-N=CR-$ или $-CR=CR-$, в комбинации с R^x или R^y может образовать 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

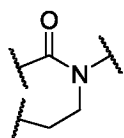
В некоторых вариантах осуществления L^x обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^x обозначает двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на $-C_y^x-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-CR_2-$, $-CRF-$, $-CF_2-$, $-NR-$, $-N=CR-$, $-CR=CR-$ или $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления R, содержащийся в $-CR_2-$, $-CRF-$, $-NR-$, $-N=CR-$, или $-CR=CR-$, в комбинации с R^x или R^y может образовать 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления L^x обозначает $-C(O)N(H)-$. В некоторых вариантах осуществления L^x обозначает $-CH_2C(O)N(H)-$.

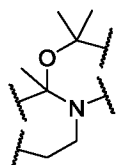
В некоторых вариантах осуществления L^x в комбинации с R^y образует



В некоторых вариантах осуществления L^x в комбинации с R^y образует



В некоторых вариантах осуществления L^x в комбинации с R^y и R^x образует



В некоторых вариантах осуществления кольцо L^x выбрано из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Как в общем определено выше, $-Cu^x$ - обозначает необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-5-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где кольцо $-Cu^x$ - необязательно замещено 1-2 оксогруппами.

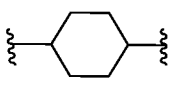
В некоторых вариантах осуществления $-Cu^x$ - обозначает необязательно замещенное кольцо, выбранное из числа 3-5-членных насыщенных или частично ненасыщенных карбоциклических или гетероциклических колец, содержащих 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления $-Cu^x$ - обозначает 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо $-Cu^x$ - необязательно замещено 1-2 оксогруппами.

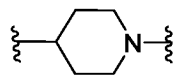
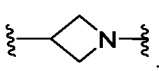
В некоторых вариантах осуществления кольцо $-Cu^x$ - выбрано из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Как это описано выше, X обозначает ковалентную связь или необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического, бициклического, мостикового бициклического или спироциклического карбоциклиленила или гетероциклиленила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления X обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления X обозначает необязательно замещенный фениленил. В некоторых вариантах осуществления X обозначает необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых

вариантах осуществления X обозначает необязательно замещенный 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления X обозначает . В

5 некоторых вариантах осуществления X обозначает . В некоторых вариантах осуществления X обозначает .

В некоторых вариантах осуществления X выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

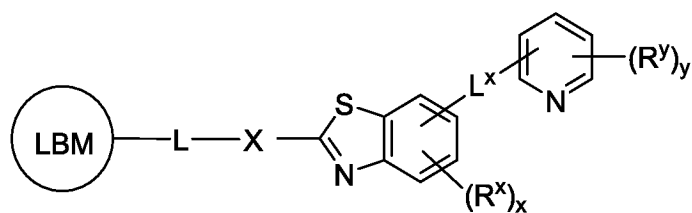
Как в общем определено выше, каждый x и y независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

10 В некоторых вариантах осуществления каждый x и y независимо равен 0. В некоторых вариантах осуществления каждый x и y независимо равен 1. В некоторых вариантах осуществления каждый x и y независимо равен 2. В некоторых вариантах осуществления каждый x и y независимо равен 3. В некоторых вариантах осуществления каждый x и y независимо равен 4.

15 В некоторых вариантах осуществления каждый x и y выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a, в которой кольцо Q представляет собой бензил и кольцо Т представляет собой пиридинил, как это показано, при этом образуется

20 соединение формулы I-a-1:



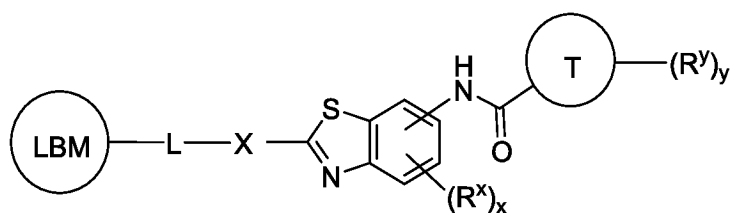
I-a-1

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: LBM, L, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как

25 определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a, в которой кольцо Q представляет собой бензил и L^x

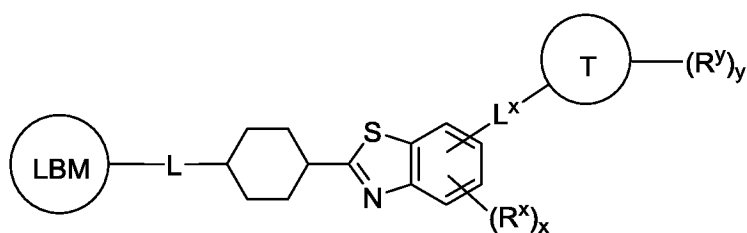
обозначает амидную группу, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-a-2:



I-a-2

5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: LBM, L, X, R^x, R^y, кольцо T, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

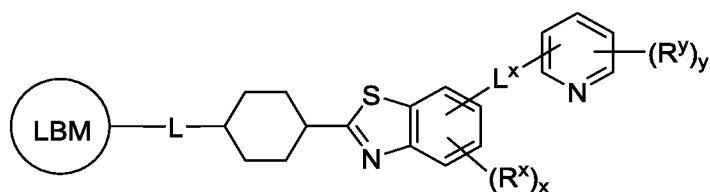
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a, в которой кольцо Q представляет собой бензил и X
10 обозначает циклогексил, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-a-3:



I-a-3

15 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: LBM, L, R^x, R^y, кольцо T, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

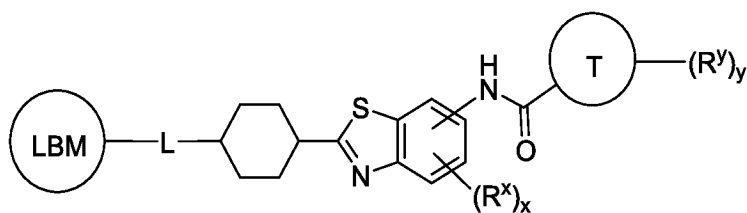
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a, в которой кольцо Q представляет собой бензил, X
20 обозначает циклогексил и кольцо T представляет собой пиридинил, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-a-4:



I-a-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: LBM, L, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

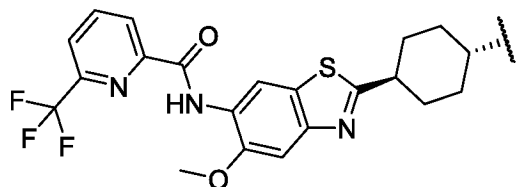
- 5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a, в которой кольцо Q представляет собой бензил, X обозначает циклогексил и L^x обозначает амидную группу, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-a-5:



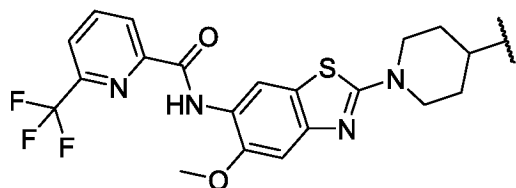
10 I-a-5

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: LBM, L, R^x, R^y, кольцо T, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

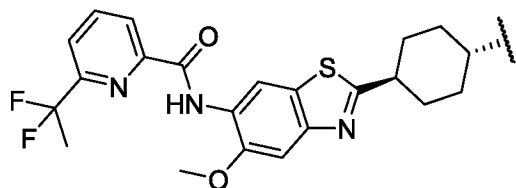
- 15 В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



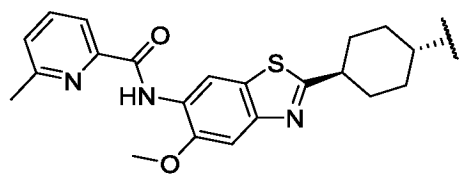
В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



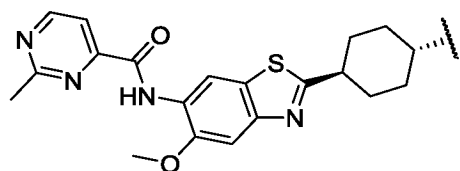
В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



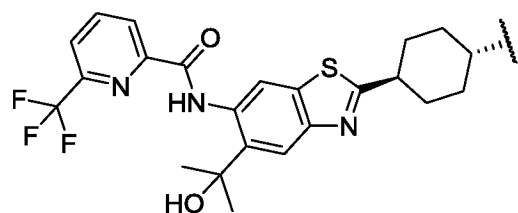
В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



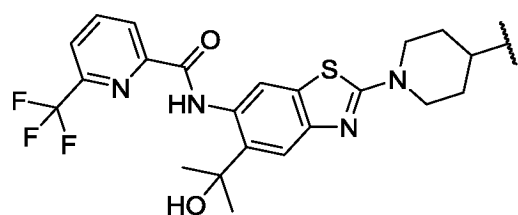
В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



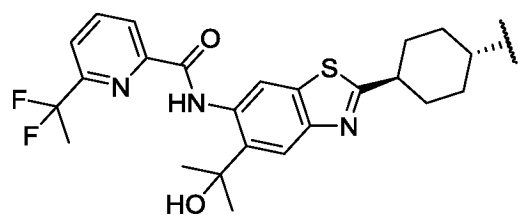
5 В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает

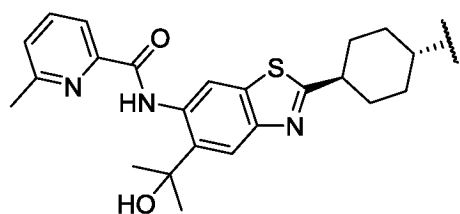


В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает

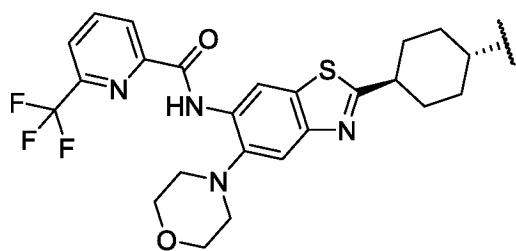


10

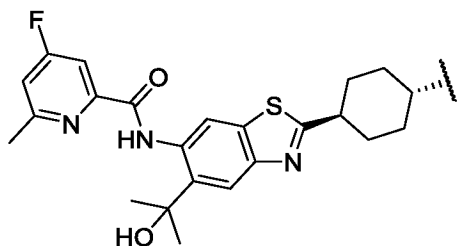
В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



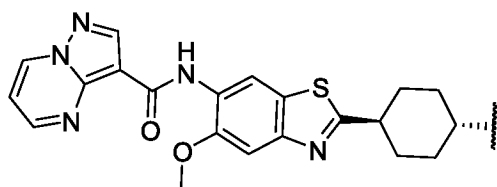
В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



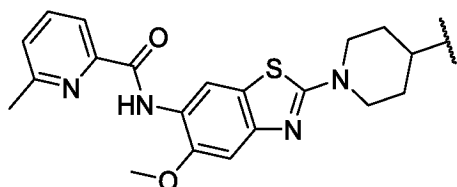
В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



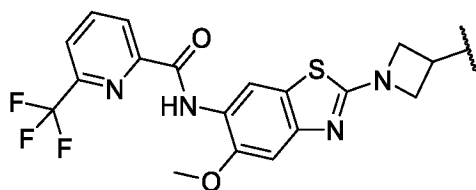
5 В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает

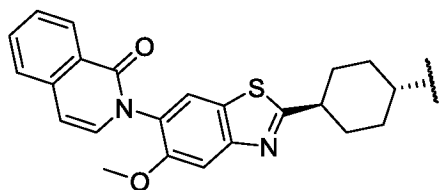


В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает

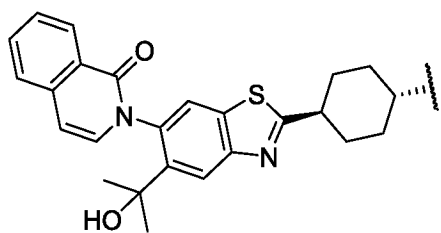


10

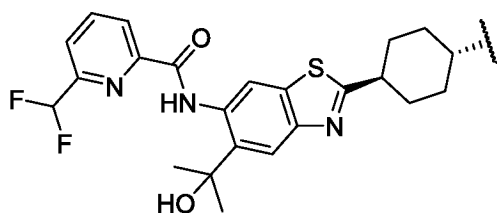
В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



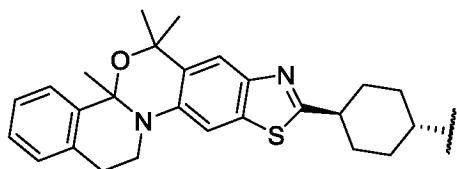
В некоторых вариантах осуществления ИРАК обозначает



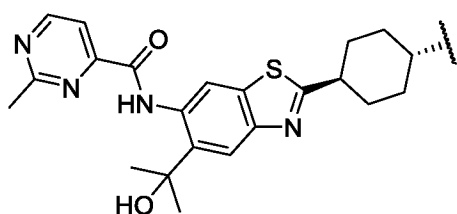
В некоторых вариантах осуществления ИРАК обозначает



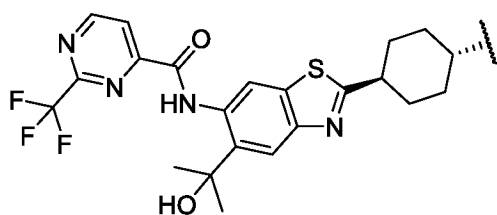
5 В некоторых вариантах осуществления ИРАК обозначает



В некоторых вариантах осуществления ИРАК обозначает

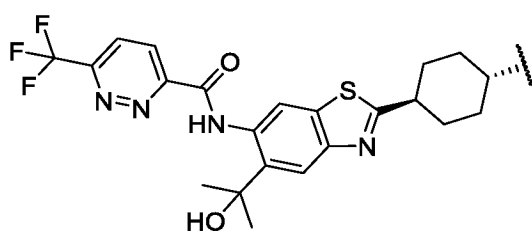


В некоторых вариантах осуществления ИРАК обозначает

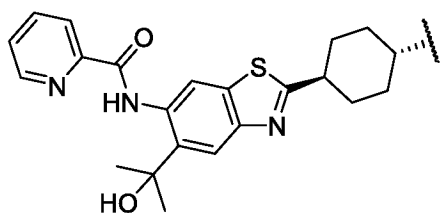


10

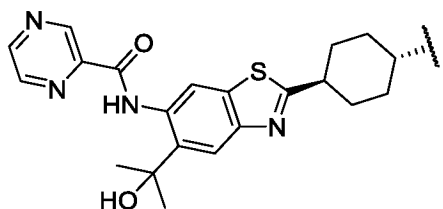
В некоторых вариантах осуществления ИРАК обозначает



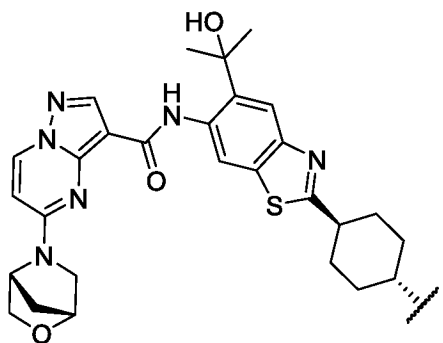
В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



5 В некоторых вариантах осуществления IRAK обозначает



В некоторых вариантах осуществления IRAK выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Связывающий лигазу фрагмент (LBM)

10 В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает лиганд E3-лигазы, хорошо известный специалисту с общей подготовкой в данной области техники, включая описанные в публикациях M. Toure, C. M. Crews, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 1966, T. Uehara *et al. Nature Chemical Biology* 2017, 13, 675, WO2017/176708, US2017/0281784, WO2017/161119, WO2017/176957, 15 WO2017/176958, WO2015/160845, US2015/0291562, WO2016/197032, WO2016/105518, US2018/0009779, WO2017/007612, WO2018/0134684, WO2013/106643, US2014/0356322, WO2002/020740, US2002/0068063, WO2012/078559, US2014/0302523, WO2012/003281, US2013/0190340, US2016/0022642, WO2014/063061, US2015/0274738, WO2016/118666, 20 US2016/0214972, WO2016/149668, US2016/0272639, WO2016/169989, US2018/0118733, WO2016/197114, US2018/0147202, WO2017/011371,

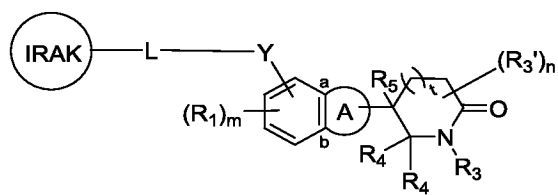
US2017/0008904, WO2017/011590, US2017/0037004, WO2017/079267,
US2017/0121321, WO2017/117473, WO2017/117474, WO2013/106646,
WO2014/108452, WO2017/197036, US2019/0076540, WO2017/197046,
US2019/0076542, WO2017/197051, US2019/0076539, WO2017/197055,

5 US2019/0076541 и WO2017/197056, полное содержание каждой из которых
включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

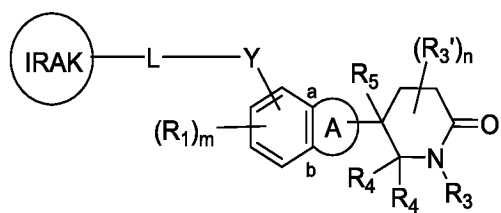
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает связывающий
цереблон (CRBN)-E3-убиквитинлигазу фрагмент. В некоторых вариантах
осуществления LBM обозначает фрагмент на основе IMiD, связывающий
10 цереблон-E3-убиквитинлигазу.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент на основе IMiD,
связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу, включая раскрытые и описанные в
настоящем изобретении, включает талидомид, леналидомид, помалидомид,
авадомид (CC-122), ибердомид (CC-220), CC-92480, CC-885, CC-9009 и их
15 аналоги, и лиганды цереблона на основе IMiD, описанные в WO2002059106,
US7,629,360, US5,874,448, WO2009145899, WO2009042177, WO1999047512,
WO2008039489, WO2008115516, WO2009139880, US20110196150,
WO2008027542, WO199854170, WO199946258 и WO2014018866, содержание
каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.
20 Средства на основе IMiD, обеспечивающие разложение IRAK, описанные и
раскрытые в настоящем изобретении, в особенности обеспечивают разложение
(a) белка IRAK и (b) (i) Ikaros (IKZF1) (ИН (идентификационный номер) гена в
базе данных Ensembl: ENG00000185811), (ii) Aiolos (IKZF3) (ИН гена в базе
данных Ensembl: ENSG00000161405) или (iii) Ikaros, и Aiolos.

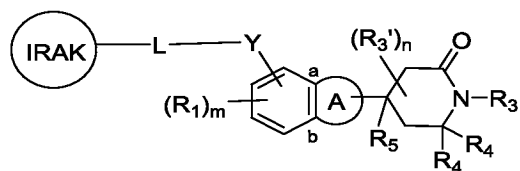
25 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к
соединению формулы I, в которой LBM обозначает фрагмент на основе IMiD,
связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу, при этом образуется соединение
формулы I-00-1, I-00-2, I-00-3, I-00-4, I-00-5, I-00-6, I-00-7, I-00-8, I-00-9 или I-
00-10 соответственно:



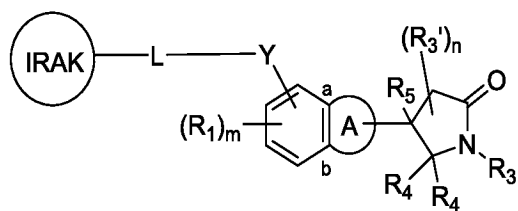
I-00-1



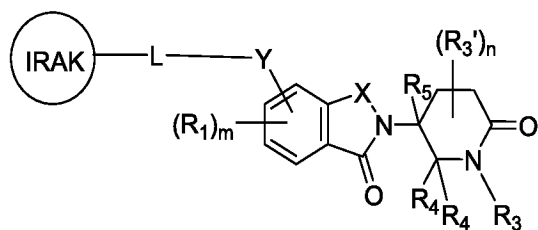
I-00-2



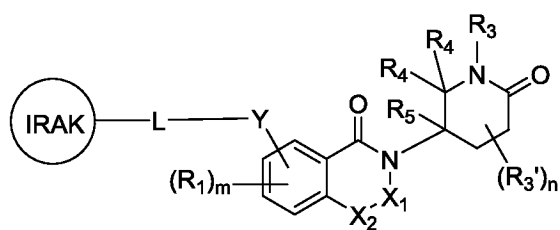
I-00-3



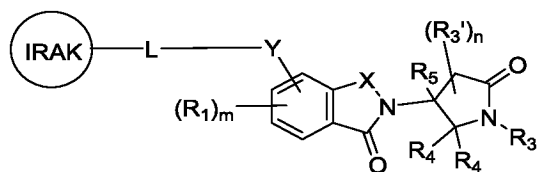
I-00-4



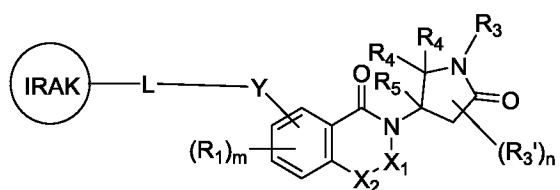
I-00-5



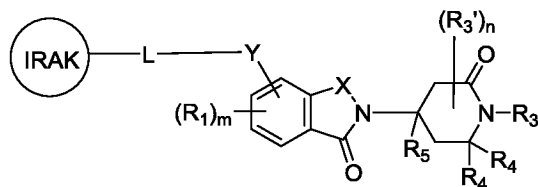
I-00-6



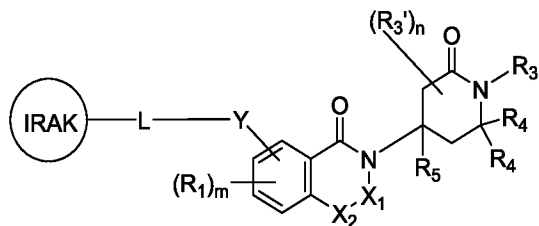
I-00-7



I-00-8

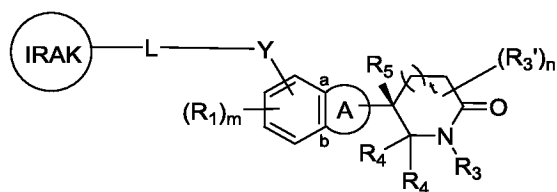


I-00-9

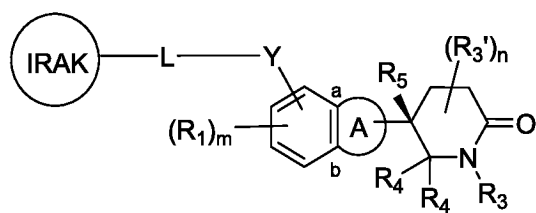


I-00-10

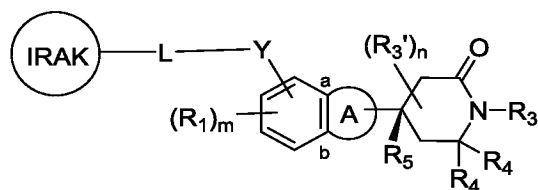
или соединение формулы I-oo'-1, I-oo'-2, I-oo'-3, I-oo'-4, I-oo'-5, I-oo'-6, I-oo'-7, I-oo'-8, I-oo'-9 или I-oo'-10 соответственно:



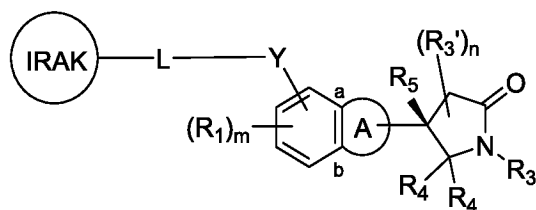
I-oo'-1



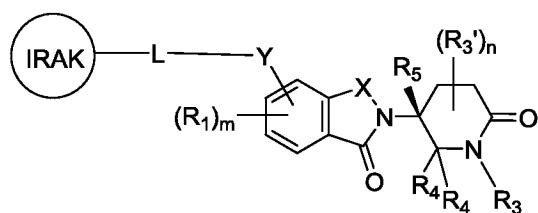
I-oo'-2



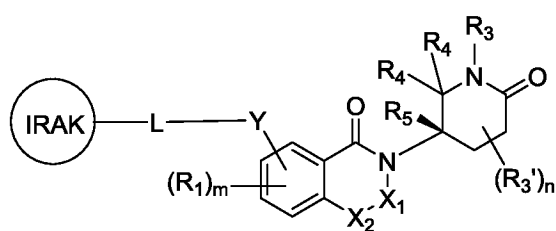
I-oo'-3



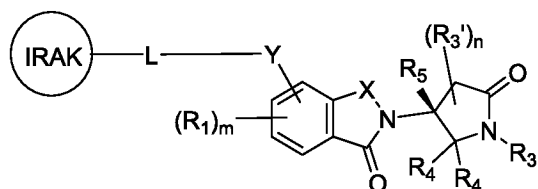
I-oo'-4



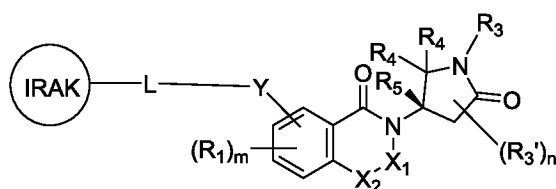
I-oo'-5



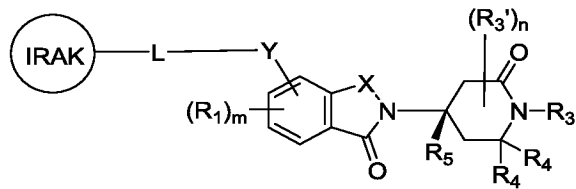
I-oo'-6



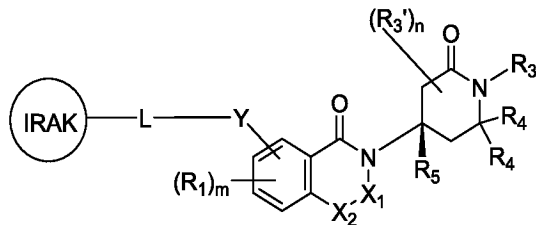
I-oo'-7



I-oo'-8

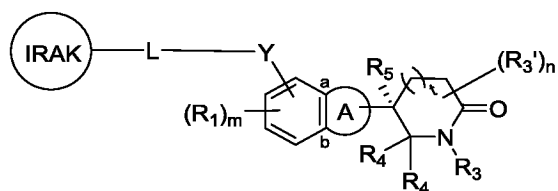


I-oo'-9

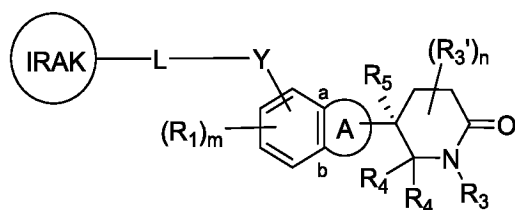


I-oo'-10

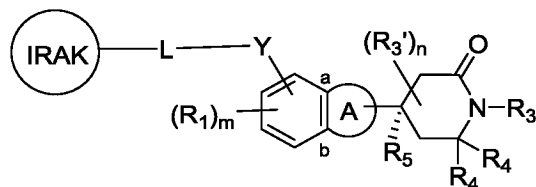
5 или соединение формулы I-oo''-1, I-oo''-2, I-oo''-3, I-oo''-4, I-oo''-5, I-oo''-6, I-oo''-7, I-oo''-8, I-oo''-9 или I-oo''-10 соответственно:



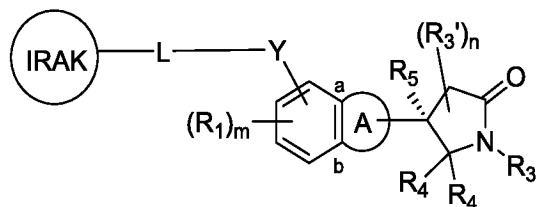
I-00''-1



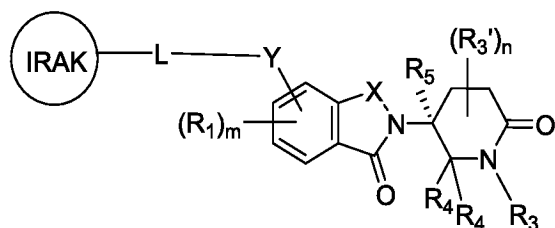
I-00''-2



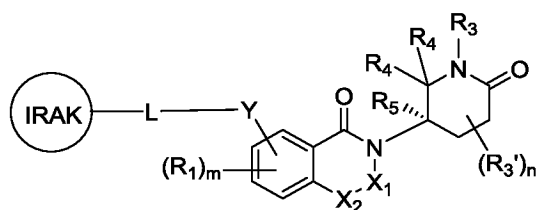
I-00''-3



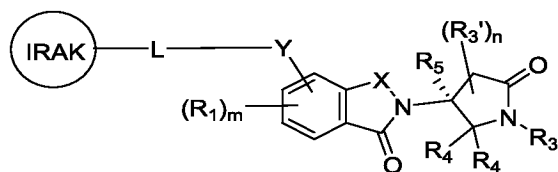
I-00''-4



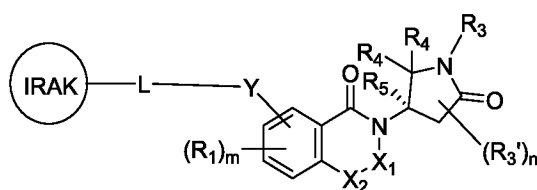
I-00''-5



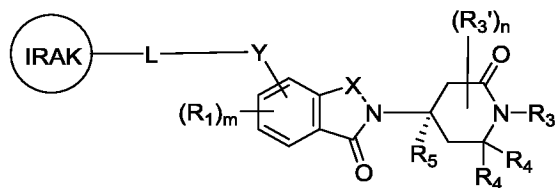
I-00''-6



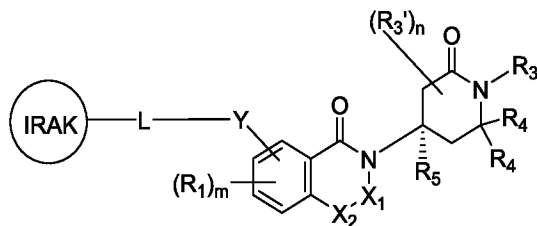
I-00''-7



I-00''-8

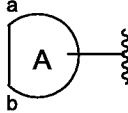


I-00''-9



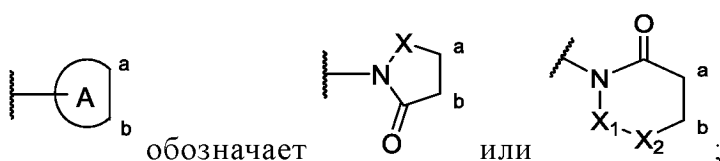
I-00''-10

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и IRAK являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих

5 переменных: , X, X₁, X₂, Y, R₁, R₃, R₃', R₄, R₅, t, m и n, является такой,

как определено и описано в WO2017/007612 и US2018/0134684, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-oo-1, I-oo-2, I-oo-3, I-oo-4, I-oo-5, I-oo-6, I-oo-7, I-oo-8, I-oo-9, I-oo-10, I-oo'-1, I-oo'-2, I-oo'-3, I-oo'-4, I-oo'-5, I-oo'-6, I-oo'-7, I-oo'-8, I-oo'-9, I-oo'-10, I-oo''-1, I-oo''-2, I-oo''-3, I-oo''-4, I-oo''-5, I-oo''-6, I-oo''-7, I-oo''-8, I-oo''-9 или I-oo''-10, или его фармацевтически приемлемой соли, в которой L и IRAK являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:



Y обозначает связь, Y₁, O, NH, NR₂, C(O)O, OC(O), C(O)NR₂', NR₂'C(O), Y₁-O, Y₁-NH, Y₁-NR₂, Y₁-C(O), Y₁-C(O)O, Y₁-OC(O), Y₁-C(O)NR₂', или Y₁-NR₂'C(O), где Y₁ обозначает C₁-C₆-алкилен, C₂-C₆-алкенилен или C₂-C₆-алкинилен;

X обозначает C(O) или C(R₃)₂;

X₁-X₂ обозначает C(R₃)=N или C(R₃)₂-C(R₃)₂;

каждый R₁ независимо обозначает галоген, нитрогруппу, NH₂, OH, C(O)OH, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкоксигруппу;

R₂ обозначает C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₃-C₈-циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C(O)-C₁-C₆-алкил, C(O)-C₂-C₆-алкенил, C(O)-C₃-C₈-циклоалкил или C(O)-(3-8-членный гетероциклоалкил), и R₂ необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, N(R_a)₂, NHC(O)R_a, NHC(O)OR_a, OR_b, C₃-C₈-циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀-арил, или 5-10-членный гетероарил, где каждый из C₃-C₈-циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀-арила или 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, NH₂, CN, нитрогруппа, OH, C(O)OH, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкоксигруппа или C₁-C₆-галогеналкоксигруппа;

R₂' обозначает H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₃-C₈-циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, и, если R₂' не обозначает H, то он необязательно

замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, $N(R_a)_2$, $NHC(O)R_a$, $NHC(O)OR_a$, OR_b , C_3 - C_8 -циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, где каждый из C_3 - C_8 -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила или 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, NH_2 , CN , нитрогруппа, OH , $C(O)OH$, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппа или C_1 - C_6 -галогеналкоксигруппа;

каждый R_3 независимо обозначает H или C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} -арилом или 5-10-членным гетероарилом;

каждый R_3' независимо обозначает C_1 - C_3 -алкил;

каждый R_4 независимо обозначает H или C_1 - C_3 -алкил; или два R_4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C(O)$, C_3 - C_6 -карбоцикл или 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O ;

R_5 обозначает H , C_1 - C_3 -алкил, F или Cl ;

каждый R_a независимо обозначает H или C_1 - C_6 -алкил;

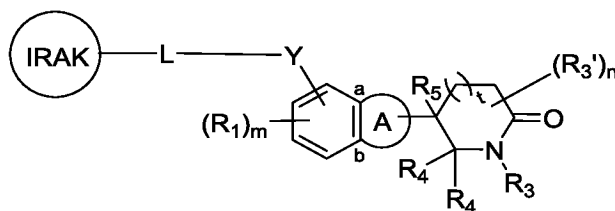
R_b обозначает H или тозил;

t равно 0 или 1;

m равно 0, 1, 2 или 3; и

n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает фрагмент на основе IMID, связывающий цереблон-Е3-убиквитинлигазу, при этом образуется соединение формулы I-00-1:



I-00-1

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и IRAK являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:



5 Y обозначает связь;

X обозначает C(O) или CH₂;

каждый R₁ независимо обозначает водород, галоген, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкоксигруппу;

R₃ обозначает водород;

10 или два R₄ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(O);

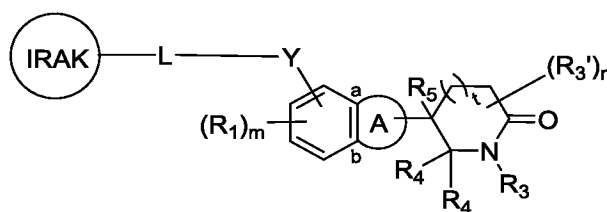
R₅ обозначает водород или C₁-C₃-алкил;

t равно 1;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

15 n равно 0.

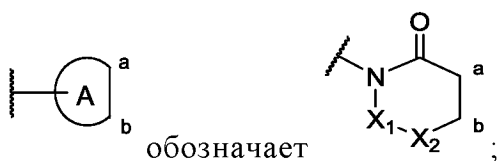
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает фрагмент на основе IMID, связывающий цереблон-Е3-убиквитинлигазу, при этом образуется соединение формулы I-oo-1:



20

I-oo-1

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и IRAK являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:



25

Y обозначает связь;

X_1 - X_2 обозначает $C(H)=N$, $C(C_1$ - C_4 -алкил) $=N$ или $C(C_1$ - C_4 -галогеналкил);
каждый R_1 независимо обозначает водород, галоген, $-NH_2$, $-OH$, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу или C_1 - C_6 -галогеналкоксигруппу;

5 R_3 обозначает водород;
или два R_4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,
образуют $C(O)$;

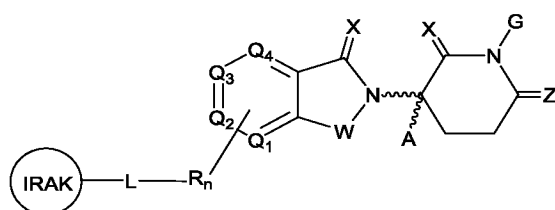
R_5 обозначает водород или C_1 - C_3 -алкил;

t равно 1;

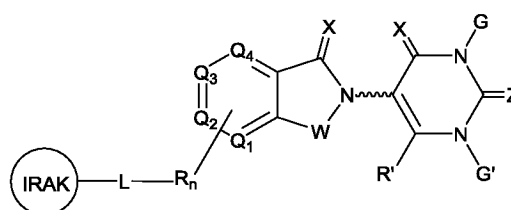
10 m равно 0, 1, 2 или 3; и

n равно 0.

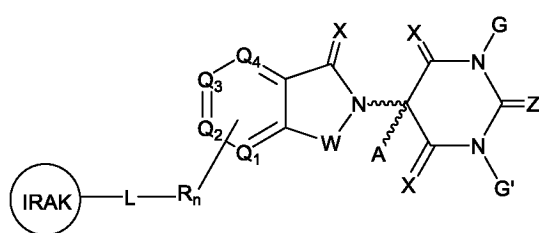
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает фрагмент на основе IMID, связывающий цереблон-Е3-убиквитинлигазу, при этом образуется соединение
15 формулы I-pp-1, I-pp-2, I-pp-3, I-pp-4, I-pp-5 или I-pp-6 соответственно:



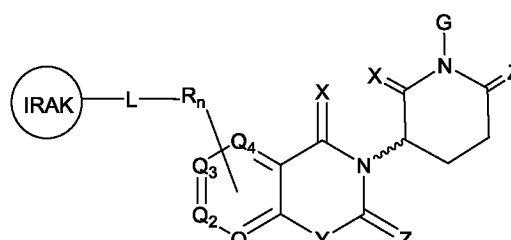
I-pp-1



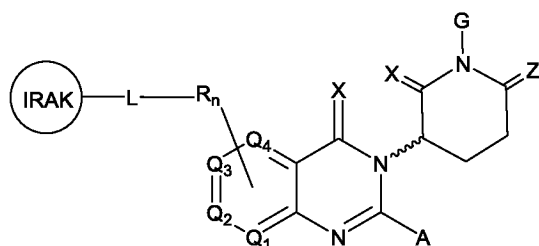
I-pp-2



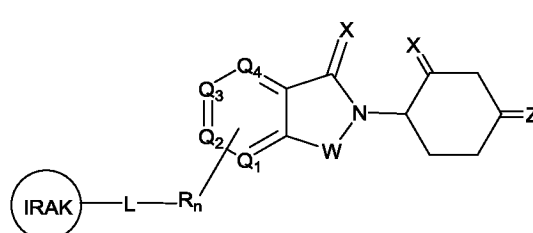
I-pp-3



I-pp-4



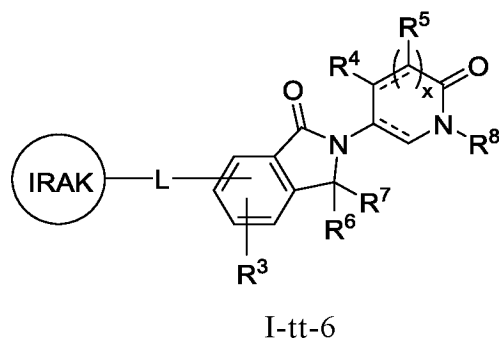
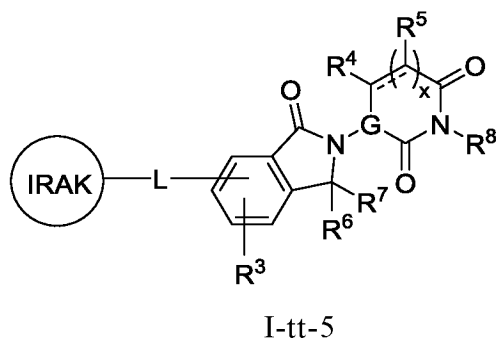
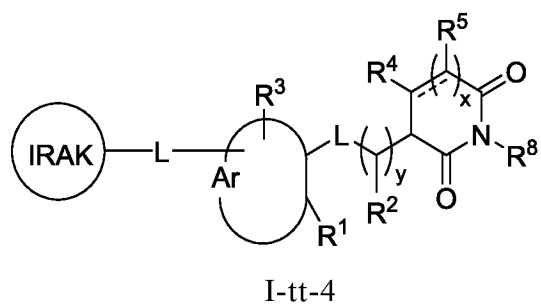
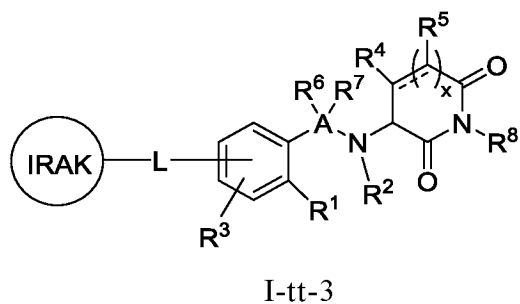
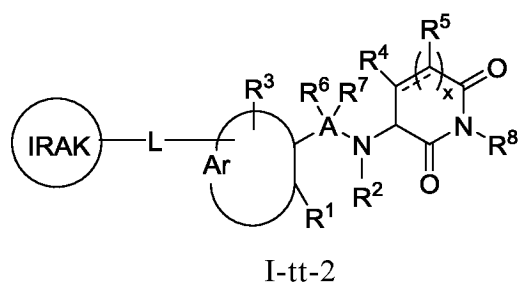
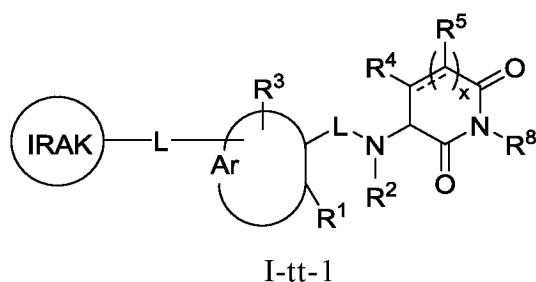
I-pp-5

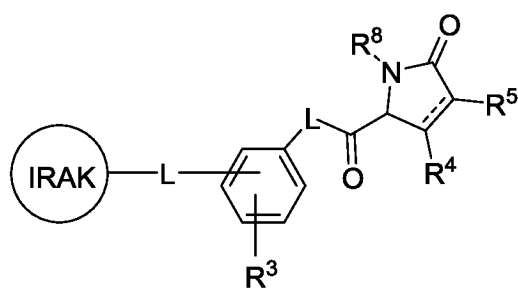


I-pp-6

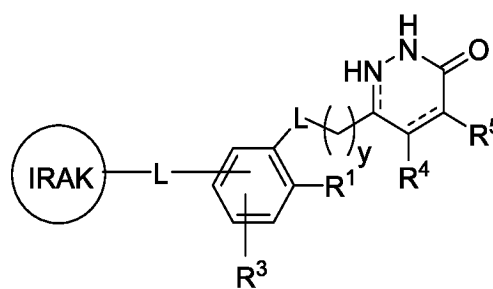
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и IRAK являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления и в которой каждая из следующих переменных: A, G, G', Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, R, R', W, X, Y, Z, ~~~ и n, является такой, как определено и описано в WO2016/197114 и US2018/0147202, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает фрагмент на основе IMID, связывающий E3-убиквитинлигазу (цереблон), при этом образуется соединение формулы I-tt-1, I-tt-2, I-tt-3, I-tt-4, I-tt-5, I-tt-6, I-tt-7 или I-tt-8:





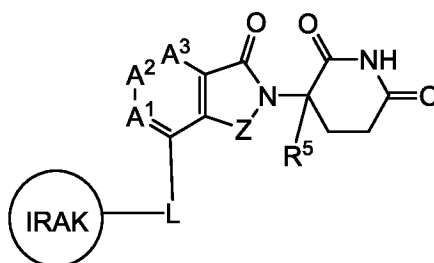
I-tt-7



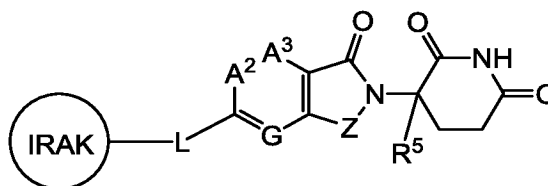
I-tt-8

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и IRAK являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, A, L, x, y и $\equiv$, является такой, как описано и определено в WO2017/161119, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

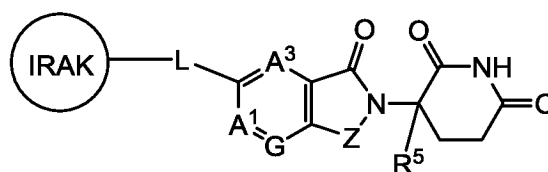
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает фрагмент на основе IMID, связывающий CRBN-E3-убиквитинлигазу, при этом образуется соединение формулы I-zz-1, I-zz-2, I-zz-3, I-zz-4 или I-zz-5 соответственно:



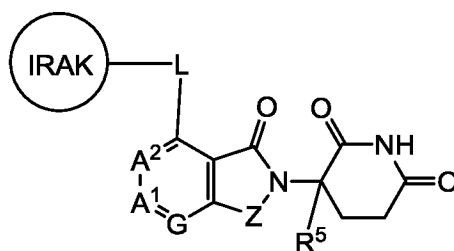
I-zz-1



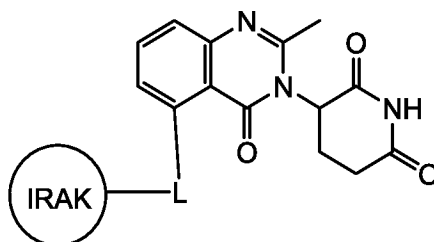
I-zz-2



I-zz-3



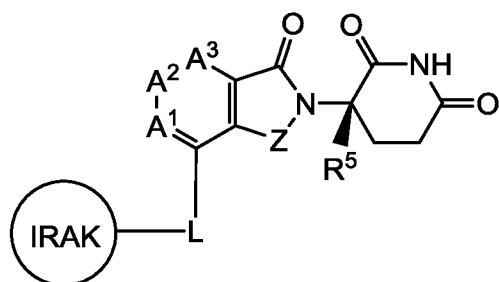
I-zz-4



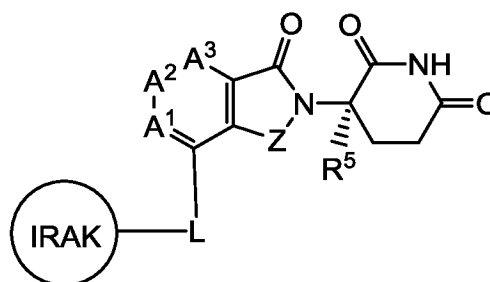
I-zz-5

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и IRAK являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: A¹, A², A³, R⁵, G и Z, является такой, как определено и описано в WO2017/176958.

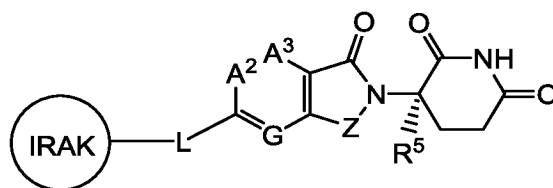
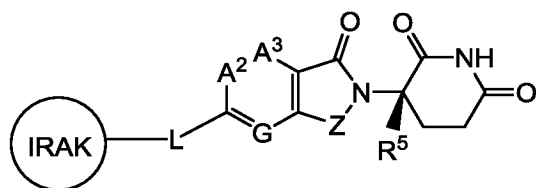
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает фрагмент на основе IMID, связывающий CRBN-E3-убиквитинлигазу, при этом образуется соединение формулы I-zz'-1, I-zz''-1, I-zz'-2, I-zz''-2, I-zz'-3, I-zz''-3, I-zz'-4, I-zz''-4, I-zz'-5 или I-zz''-5 соответственно:

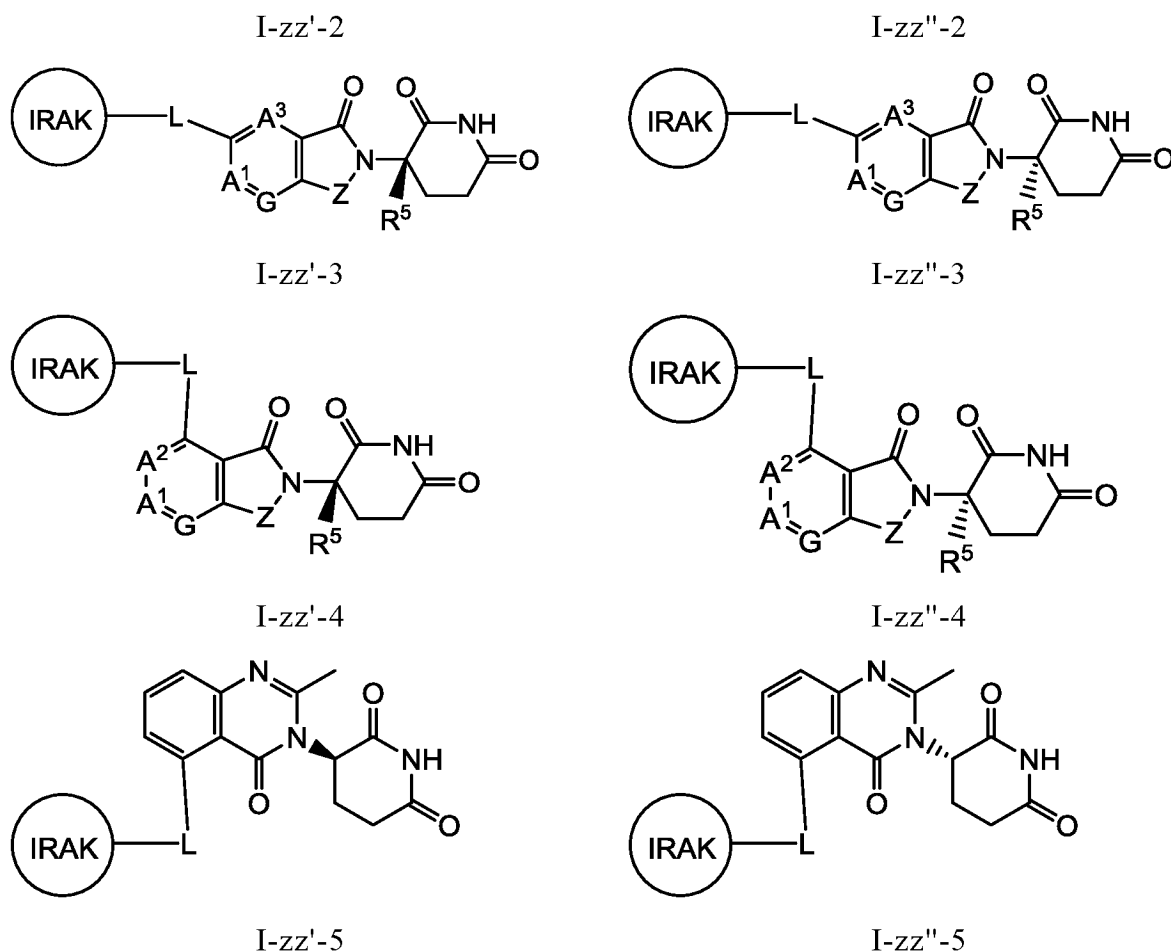


I-zz'-1



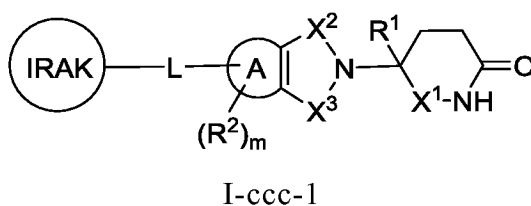
I-zz''-1





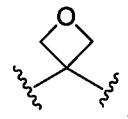
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и IRAK являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой каждая из следующих переменных: A¹, A², A³, R⁵, G и Z, является такой, как определено и описано в WO2017/176958, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки..

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает фрагмент на основе IMID, связывающий цереблон-Е3-убиквитинлигазу, при этом образуется соединение формулы I-ccc-1:



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и IRAK является таким, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо обозначает двухвалентный фрагмент,



5 выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ и

R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, или необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу;

каждый R^2 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$,
10 $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$,
 $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$
или $-N(R)S(O)_2R$;

каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу,
выбранную из алифатической C_1 - C_6 -углеводородной группы, фенила, 4-7-
15 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического
кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота,
кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4
гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную
20 группу, выбранную из алифатической C_1 - C_6 -углеводородной группы, фенила, 4-
7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического
кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота,
кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4
гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

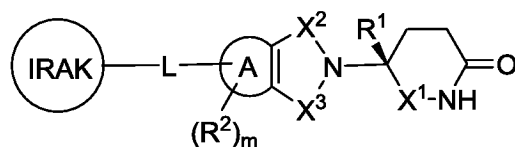
25 две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота,
необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное
насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение
к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота,
кислорода и серы;

30 кольцо A представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-
членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично
насыщенного карбоцикла, 5-7-членного частично насыщенного гетероцикла,

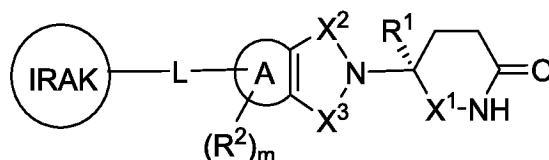
содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; и

m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

- 5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-ccc-1, в которой LBM обозначает связывающий цереблон-Е3-убиквитинлигазу (цереблон) фрагмент на основе IMiD, при этом образуется соединение формулы I-ccc'-1 или I-ccc''-1:



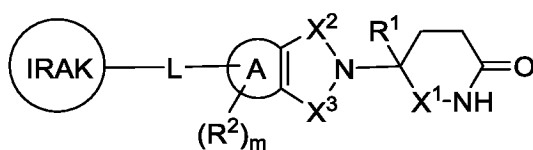
I-ccc'-1



I-ccc''-1

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой IRAK, L, кольцо A, X¹, X², X³, R¹, R² и m являются такими, как описано выше.

- 15 В некоторых объектах настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой LBM обозначает фрагмент на основе IMiD, связывающий цереблон-Е3-убиквитинлигазу, при этом образуется соединение формулы I-ccc-1:



I-ccc-1

- 20 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой L и IRAK являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления, и в которой:

X¹ обозначает -C(O)-;

X² обозначает -C(O)-;

- 25 X³ обозначает -CH₂- или -C(O)-;

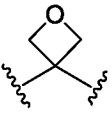
R¹ обозначает водород или алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу;

каждый R^2 независимо обозначает водород, галоген, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или алифатическую $-OC_1$ - C_4 -углеводородную группу;

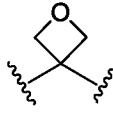
кольцо А представляет собой бензил; и

m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

- 5 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый X^1 , X^2 и X^3 независимо обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из

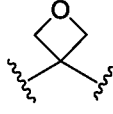
ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, и .

В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает ковалентную связь,

$-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или .

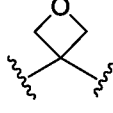
- 10 В некоторых вариантах осуществления X^1 выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления X^2 обозначает ковалентную связь,

$-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или .

- 15 В некоторых вариантах осуществления X^2 выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает ковалентную связь,

$-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или .

В некоторых вариантах осуществления X^3 выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

- 20 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-NR_2$ или необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу.

В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-NR_2$ или необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу.

- 25 В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^2 независимо обозначает водород, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$.

5 В некоторых вариантах осуществления R_2 обозначает водород, R^6 , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$.

10 В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^6 независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1 - C_6 -углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

30 Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо А представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-

членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой конденсированный 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой конденсированный 5-7-членный частично насыщенный карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой конденсированный 5-7-членный частично насыщенный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой конденсированный 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой конденсированный фенил или бензил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

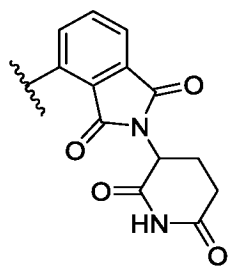
В некоторых вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 3. В некоторых вариантах осуществления m равно 4.

В некоторых вариантах осуществления m выбрано из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

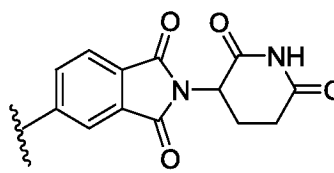
Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C_1 - C_6 -углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или: две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное,

частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

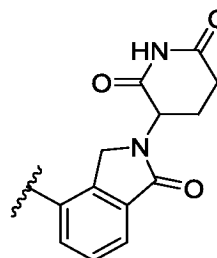
- В некоторых вариантах осуществления R обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R обозначает фенил. В некоторых вариантах
- 5 осуществления R обозначает 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R обозначает 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-
- 10 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.
- 15 В некоторых вариантах осуществления R выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.



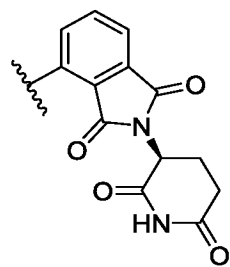
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



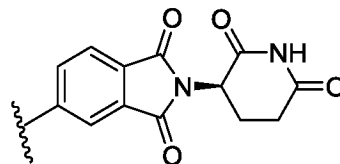
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



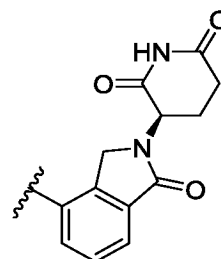
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



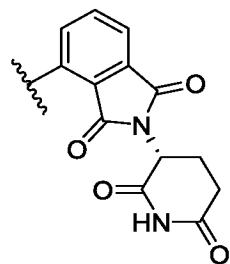
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



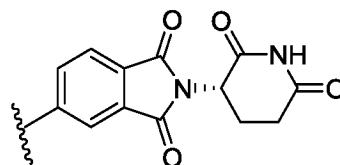
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



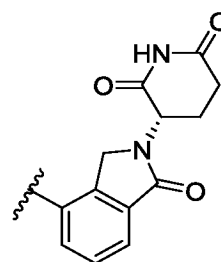
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



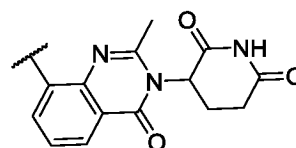
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



5 В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



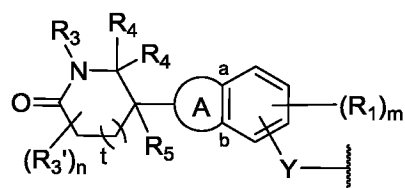
В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает



В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

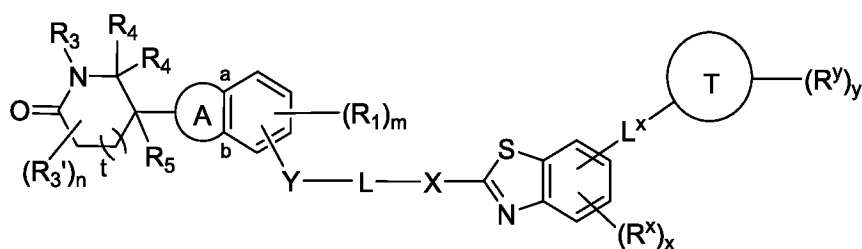
В некоторых вариантах осуществления LBM выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a, в которой кольцо Q представляет собой бензил и LBM обозначает связывающий CRBN-E3-убиквитинлигазу фрагмент



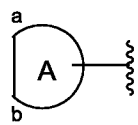
на основе IMID, при этом образуется соединение

5 формулы I-a-6:



I-a-6

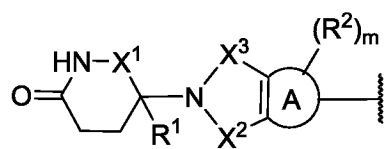
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные



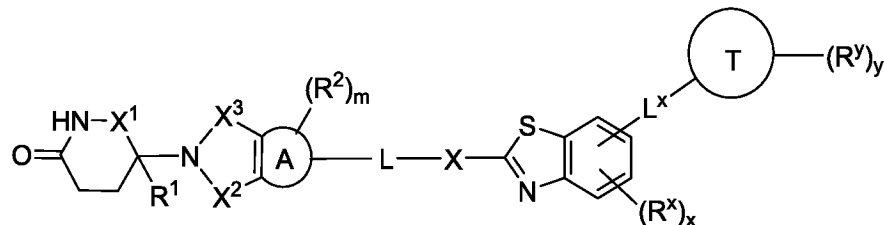
, Y, R₁, R₃, R₃', R₄, R₅, t, m, n, кольцо T, L, L^x, X, R^x, R^y, x и y, по

10 отдельно или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a, в которой кольцо Q представляет собой бензил и LBM обозначает фрагмент на основе IMID, связывающий CRBN-E3-убиквитинлигазу



, при этом образуется соединение формулы I-a-7:



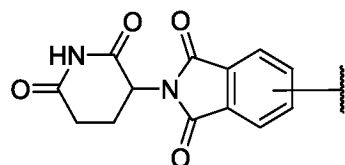
I-a-7

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные X¹, X², X³, R¹, R², кольцо A, m, кольцо T, L, L^x, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в

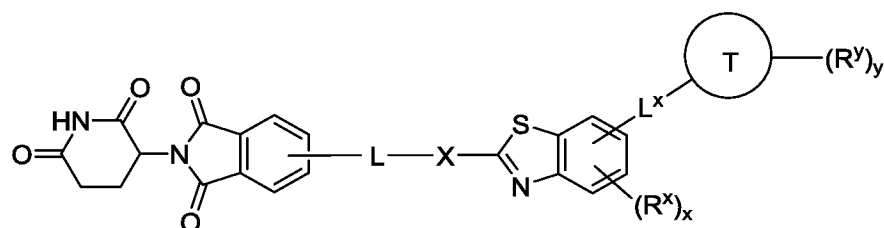
комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a, в которой кольцо Q представляет собой бензил и LBM

5 обозначает связывающий CRBN-E3-убиквитинлигазу фрагмент



, при этом образуется соединение формулы I-a-8:

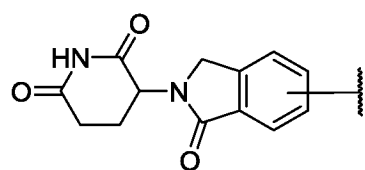


I-a-8

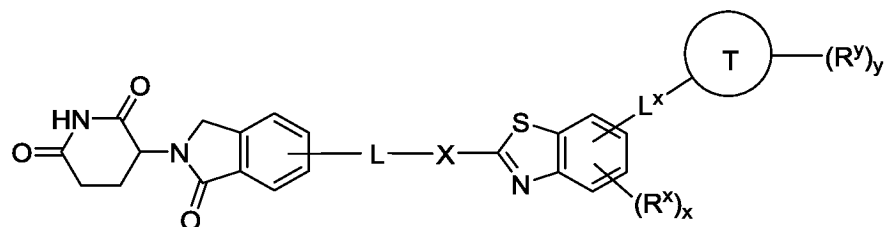
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие:
10 кольцо T, L, L^x, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a, в которой кольцо Q представляет собой бензил и LBM

15 обозначает связывающий CRBN-E3-убиквитинлигазу фрагмент



, при этом образуется соединение формулы I-a-9:

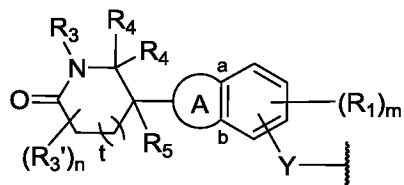


I-a-9

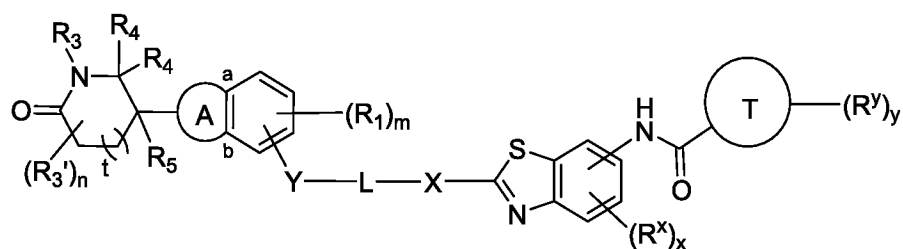
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие:
20 кольцо T, L, L^x, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются

такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a, в которой LBM обозначает фрагмент на основе IMID,

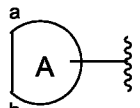


5 связывающий CRBN-E3-убиквитинлигазу, при этом образуется соединение формулы I-a-10:

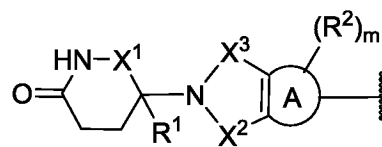


I-a-10

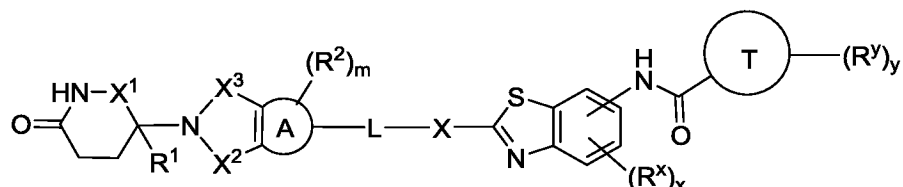
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные

10 , Y, R₁, R₃, R₃', R₄, R₅, t, m, n, кольцо T, L, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-2, в которой LBM обозначает фрагмент на основе



15 IMID, связывающий CRBN-E3-убиквитинлигазу, при этом образуется соединение формулы I-a-11:

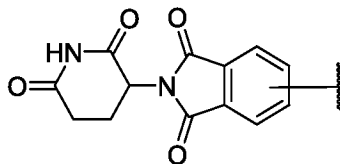


I-a-11

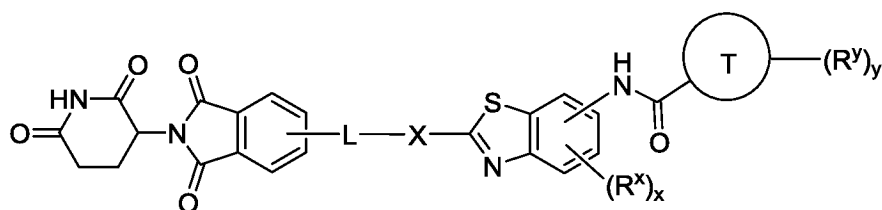
20 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные X¹, X², X³, R¹, R², кольцо A, m, кольцо T, L, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в

комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-2, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-



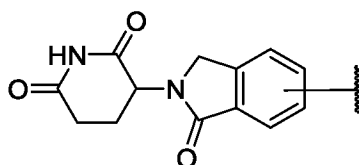
- 5 убиквитинлигазу фрагмент , при этом образуется
соединение формулы I-a-12:



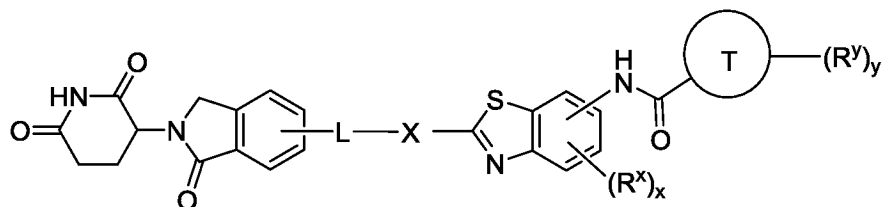
I-a-12

- или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие:
10 кольцо T, L, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими,
как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении
вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-2, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-



- 15 убиквитинлигазу фрагмент , при этом образуется
соединение формулы I-a-13:

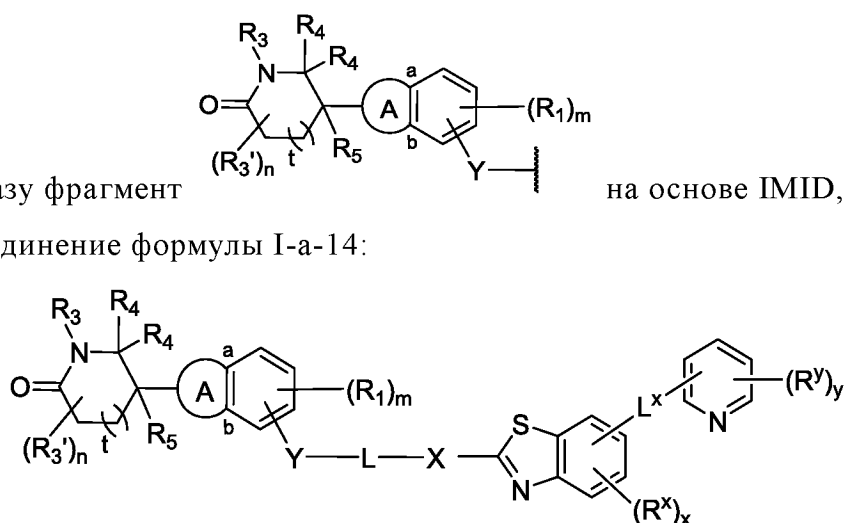


I-a-13

- или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие:
20 кольцо T, L, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими,
как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении
вариантах осуществления.

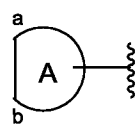
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-1, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

убиквитинлигазу фрагмент на основе IMID, при этом образуется соединение формулы I-a-14:



I-a-14

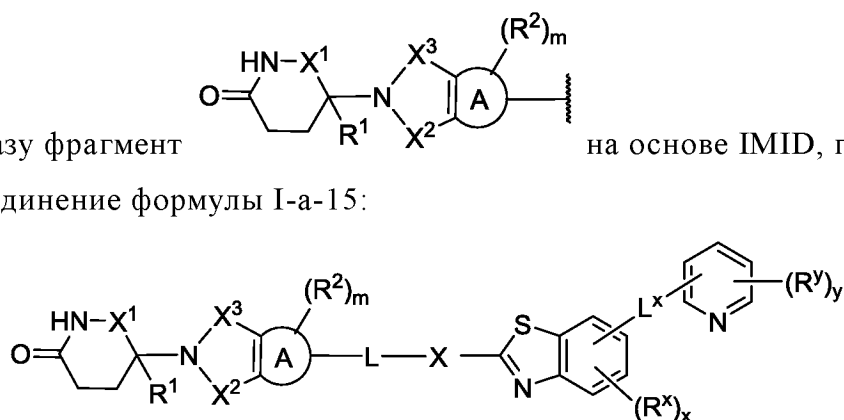
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные



, Y, R₁, R₃, R₃', R₄, R₅, t, m, n, L, L^x, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-1, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

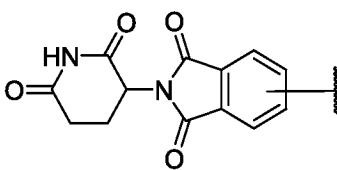
убиквитинлигазу фрагмент на основе IMID, при этом образуется соединение формулы I-a-15:

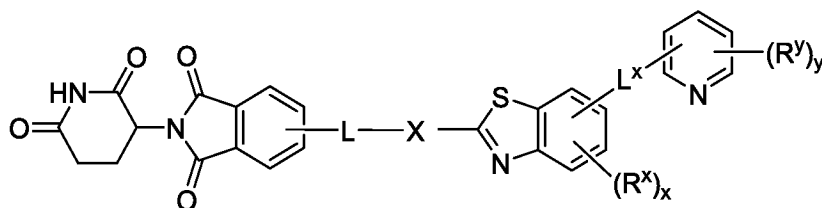


I-a-15

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные X¹, X², X³, R¹, R², кольцо A, m, L, L^x, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-1, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

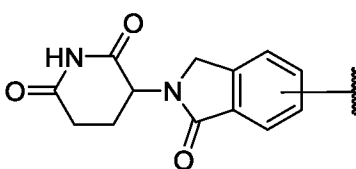
убиквитинлигазу фрагмент  , при этом образуется соединение формулы I-a-16:

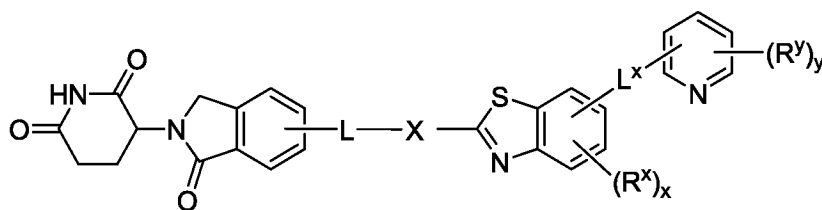


I-a-16

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, L^x, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-1, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

убиквитинлигазу фрагмент  , при этом образуется соединение формулы I-a-17:

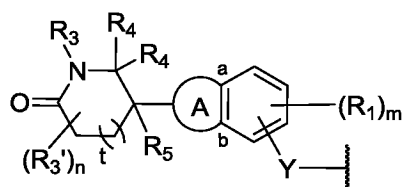


I-a-17

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, L^x, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

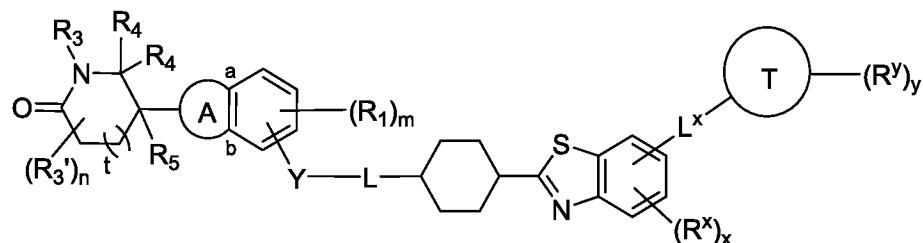
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-3, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

убиквитинлигазу фрагмент



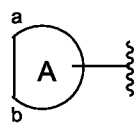
на основе IMID, при этом

образуется соединение формулы I-a-18:



I-a-18

5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные

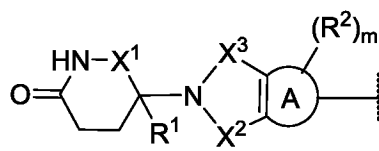


, Y, R₁, R₃, R₃', R₄, R₅, t, m, n, кольцо T, L, L^x, R^x, R^y, x и y, по

отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

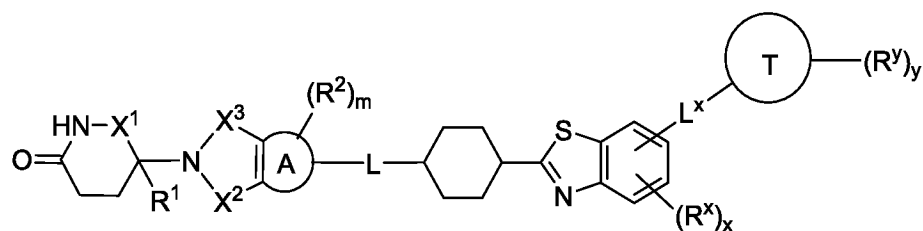
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-3, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

убиквитинлигазу фрагмент



на основе IMID, при этом

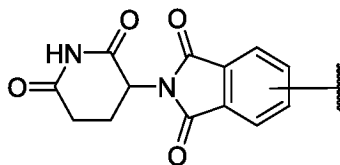
образуется соединение формулы I-a-19:



I-a-19

15 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные X¹, X², X³, R¹, R², кольцо A, m, кольцо T, L, L^x, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

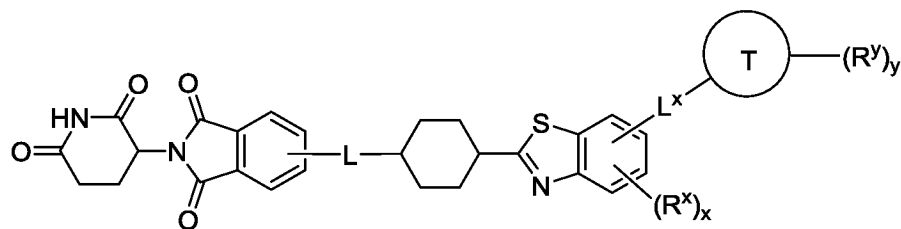
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-3, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-



убиквитинлигазу фрагмент

, при этом образуется

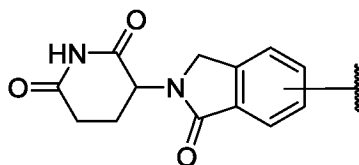
соединение формулы I-a-20:



I-a-20

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие:
кольцо T, L, L^x, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими,
как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении
вариантах осуществления.

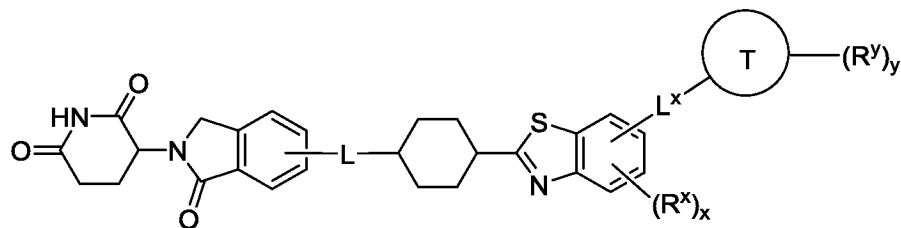
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-3, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-



убиквитинлигазу фрагмент

, при этом образуется

соединение формулы I-a-21:

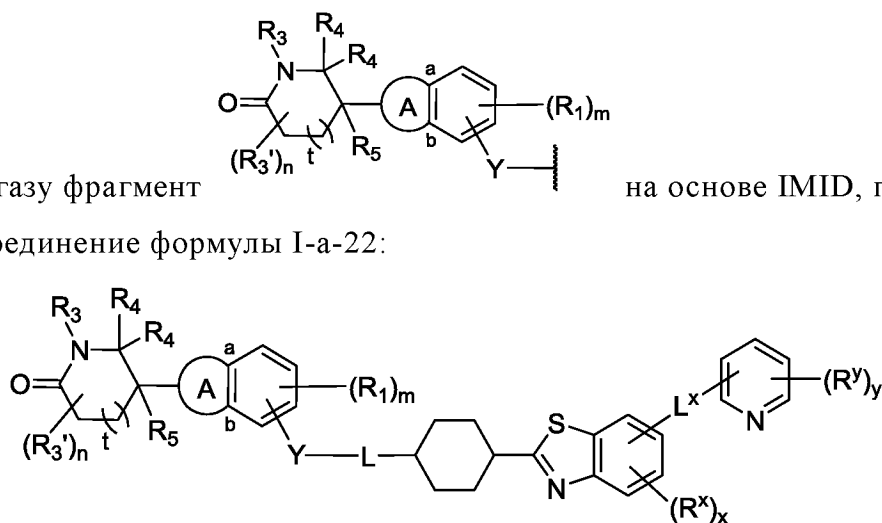


I-a-21

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие:
кольцо T, L, L^x, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими,
как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении
вариантах осуществления.

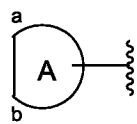
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-4, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

убиквитинлигазу фрагмент на основе IMID, при этом образуется соединение формулы I-a-22:



I-a-22

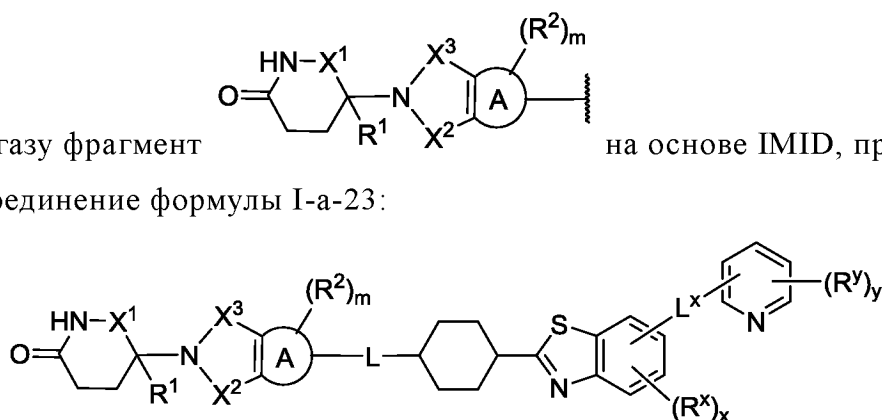
или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные



, Y, R₁, R₃, R₃', R₄, R₅, t, m, n, L, L^x, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-4, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

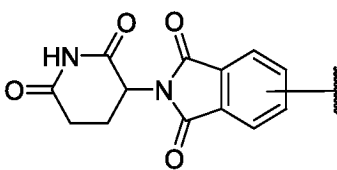
убиквитинлигазу фрагмент на основе IMID, при этом образуется соединение формулы I-a-23:

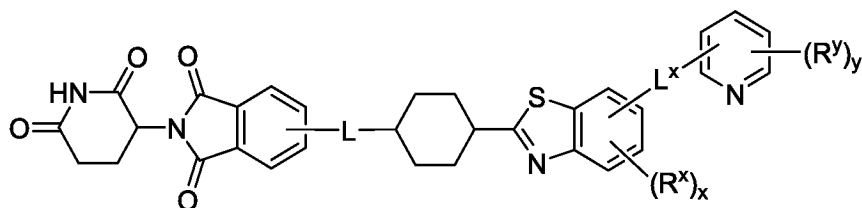


I-a-23

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные X¹, X², X³, R¹, R², кольцо A, m, L, L^x, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-4, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

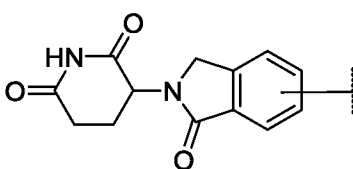
убиквитинлигазу фрагмент , при этом образуется соединение формулы I-a-24:

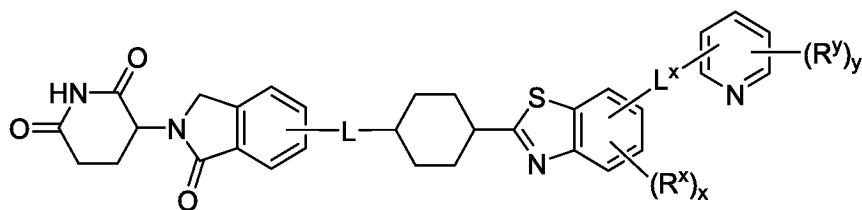


I-a-24

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, L^x, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-4, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

убиквитинлигазу фрагмент , при этом образуется соединение формулы I-a-25:

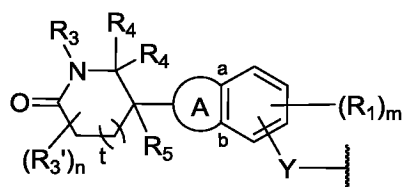


I-a-25

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: L, L^x, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

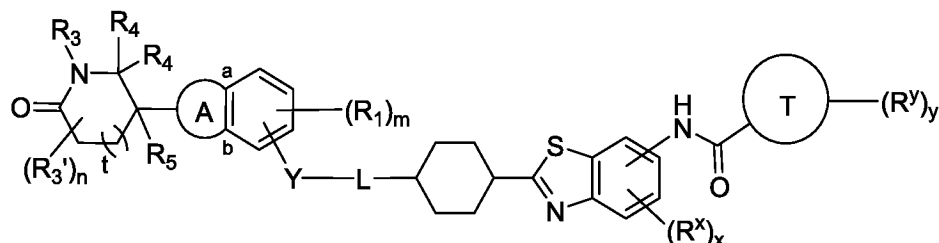
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-5, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

убиквитинлигазу фрагмент



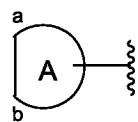
на основе IMID, при этом

образуется соединение формулы I-a-26:



I-a-26

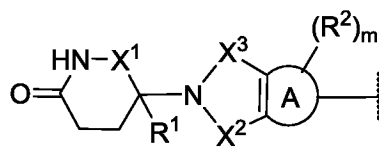
5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные



, Y, R₁, R₃, R₃', R₄, R₅, t, m, n, кольцо T, L, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

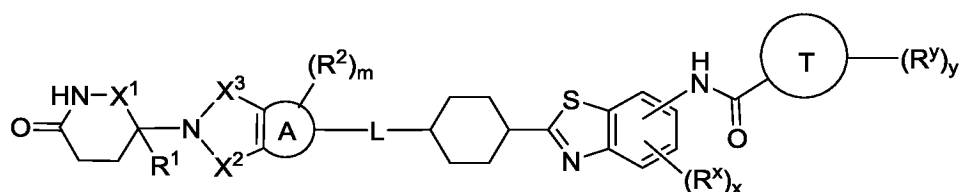
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-5, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

убиквитинлигазу фрагмент



на основе IMID, при этом

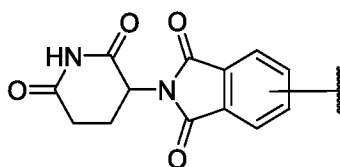
образуется соединение формулы I-a-27:



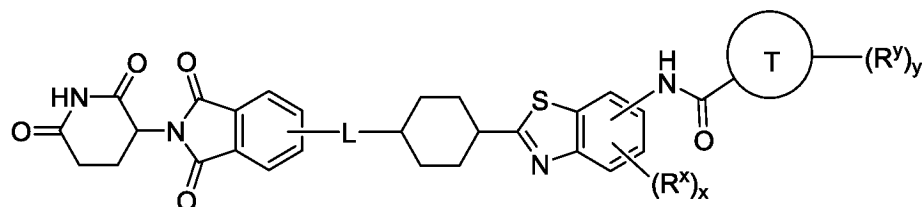
I-a-27

15 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные X¹, X², X³, R¹, R², кольцо A, m, кольцо T, L, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a-5, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-



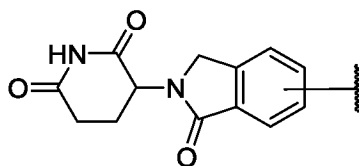
убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-a-28:



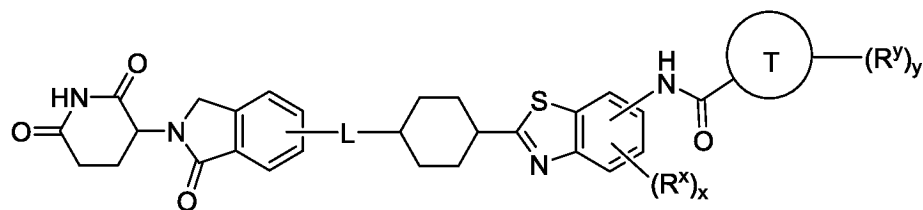
I-a-28

5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие:
кольцо T, L, R^x , R^y , x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как
определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах
осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к
10 соединению формулы I-a-5, в которой LBM обозначает связывающий CRBN-E3-



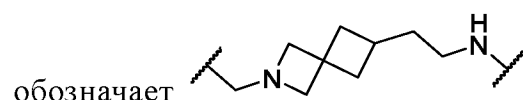
убиквитинлигазу фрагмент, при этом образуется соединение формулы I-a-29:



I-a-29

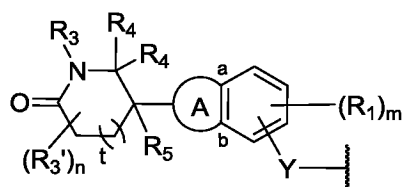
15 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие:
кольцо T, L, R^x , R^y , x и y, по отдельности или в комбинации являются такими, как
определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах
осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к
20 соединению формулы I-a, в которой кольцо Q представляет собой бензил, L



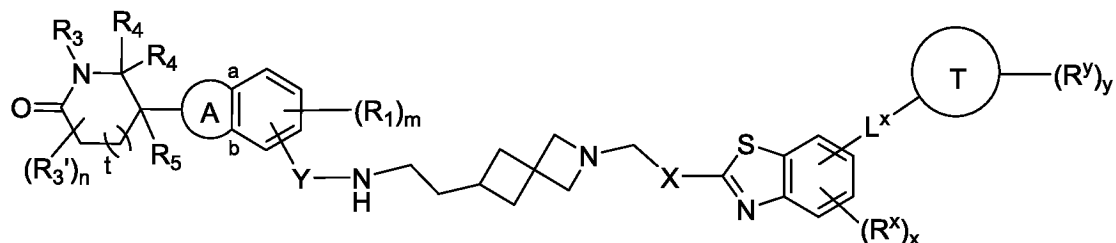
обозначает и LBM обозначает связывающий CRBN-E3-

убиквитинлигазу фрагмент



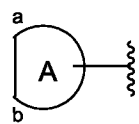
на основе IMID, при этом

образуется соединение формулы I-a-30:



I-a-30

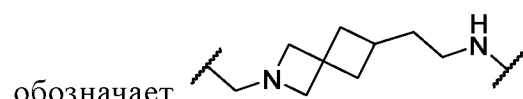
5 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные



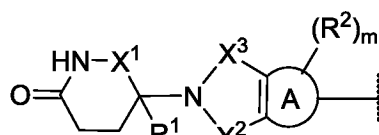
, Y, R₁, R₃, R₃', R₄, R₅, t, m, n, кольцо T, L^x, X, R^x, R^y, x и y, по

отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a, в которой кольцо Q представляет собой бензил, L



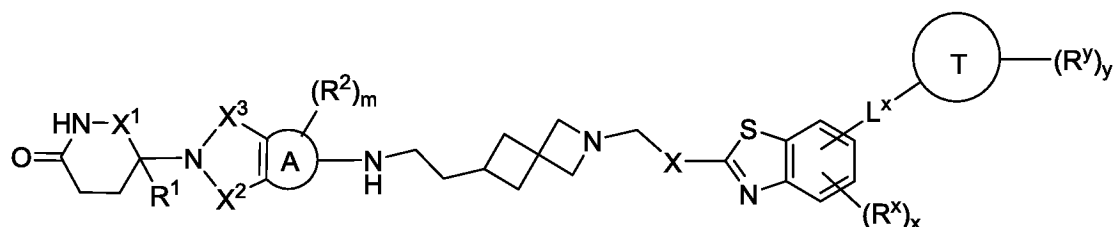
обозначает и LBM обозначает связывающий CRBN-E3-



убиквитинлигазу фрагмент

на основе IMID, при этом

образуется соединение формулы I-a-31:



I-a-31

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все переменные X¹, X², X³, R¹, R², кольцо A, m, кольцо T, L^x, X, R^x, R^y, x и y, по отдельности или в

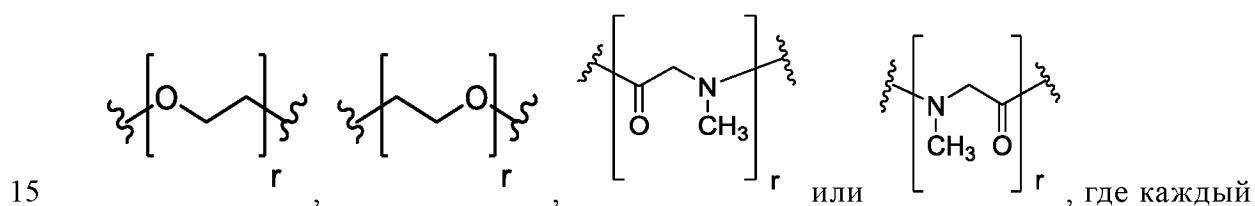
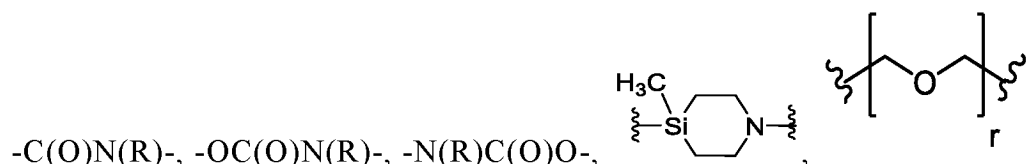
комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

Мостик (L)

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L обозначает
5 двухвалентный фрагмент, который связывает IRAK с LBM.

В некоторых вариантах осуществления L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает IRAK с LBM.

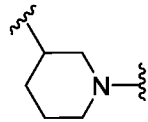
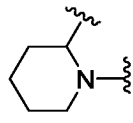
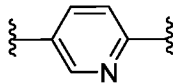
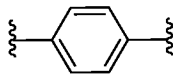
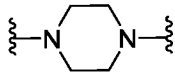
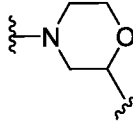
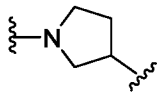
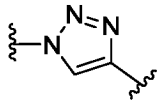
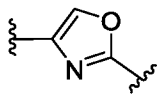
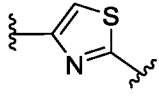
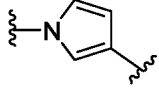
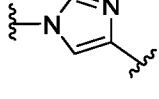
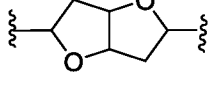
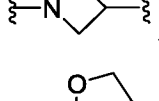
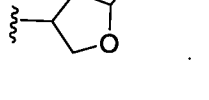
В некоторых вариантах осуществления L обозначает ковалентную связь или
10 двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{50} -углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на $-C(D)(H)-$, $-C(D)_2-$, $-CRF-$, $-CF_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-N(R)-$, $-Si(R)_2-$, $-Si(OH)(R)-$, $-Si(OH)_2-$, $-P(O)(OR)-$, $-P(O)(R)-$, $-P(O)(NR_2)-$, $-S-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-N(R)C(O)-$,

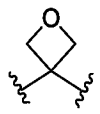
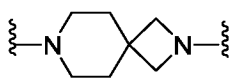
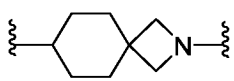
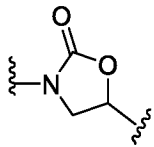
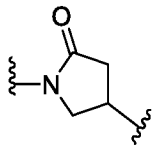
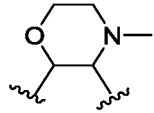
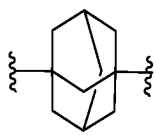
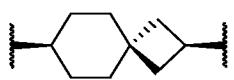
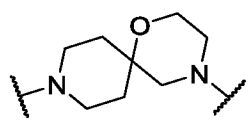


$-Cy-$ независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоцикленила, 4-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного спиросочлененного карбоцикленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоцикленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного спиросочлененного гетероцикленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4

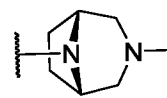
гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где r равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

- 5 В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный двухвалентный фениленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический ариленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 4-7-членный
- 10 насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 4-12-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоцикленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членный
- 15 бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикленил. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления
- 20 каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 4-12-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероцикленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический
- 25 насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах
- 30 осуществления каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

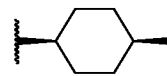
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- 5 В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- 10 В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- 15 В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 

- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- 5 В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- 10 В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 
- 15 В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает 

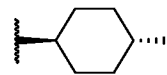
В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает



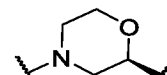
В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает



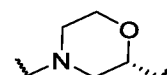
В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает



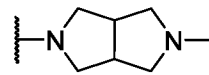
В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает



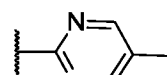
5 В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает



В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает



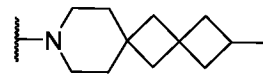
В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает



В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает



В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает



10 В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает



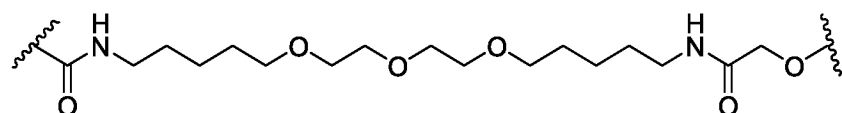
В некоторых вариантах осуществления -Су- выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

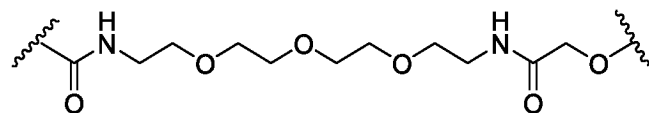
15 В некоторых вариантах осуществления g равно 0. В некоторых вариантах осуществления g равно 1. В некоторых вариантах осуществления g равно 2. В некоторых вариантах осуществления g равно 3. В некоторых вариантах осуществления g равно 4. В некоторых вариантах осуществления g равно 5. В некоторых вариантах осуществления g равно 6. В некоторых вариантах осуществления g равно 7. В некоторых вариантах осуществления g равно 8. В некоторых вариантах осуществления g равно 9. В некоторых вариантах осуществления g равно 10.

В некоторых вариантах осуществления g выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

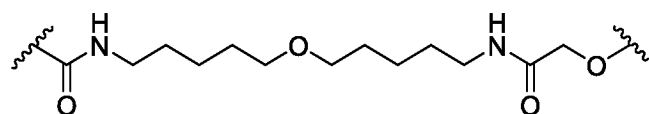
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



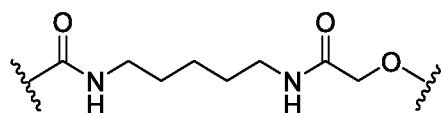
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



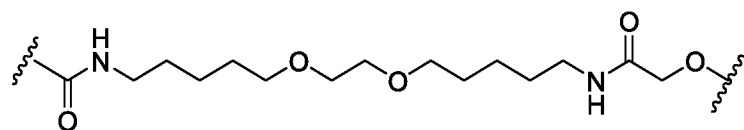
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



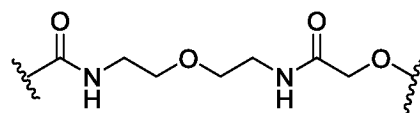
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



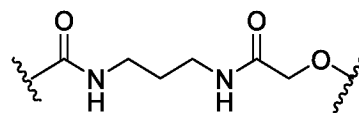
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



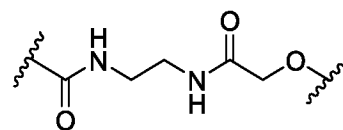
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



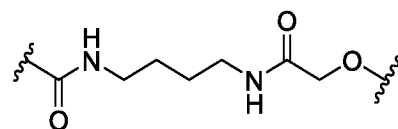
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



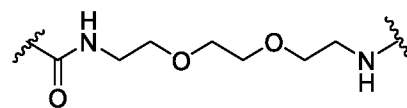
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



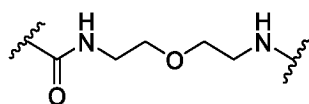
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



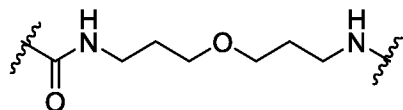
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



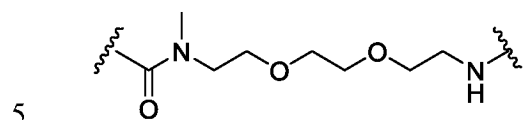
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



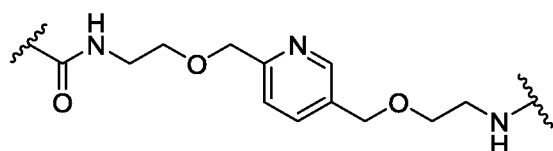
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



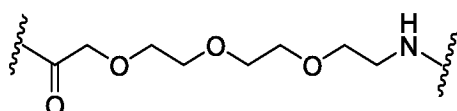
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



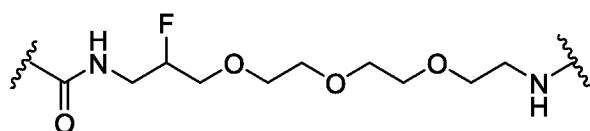
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



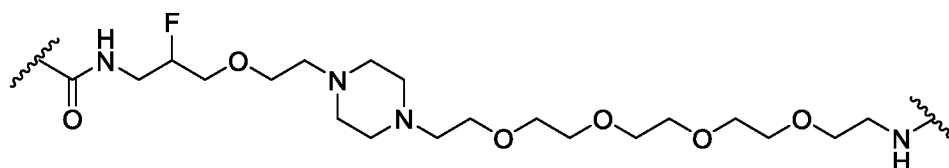
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



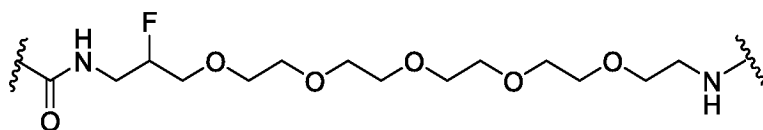
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

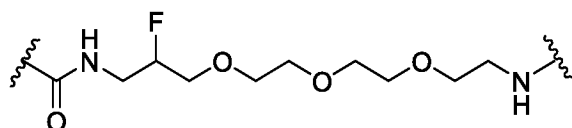


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

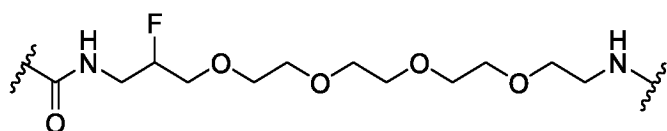


15

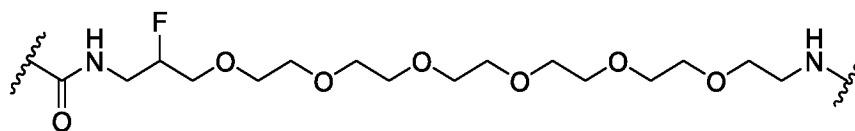
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



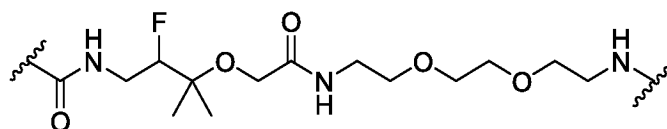
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



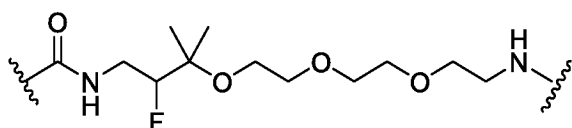
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



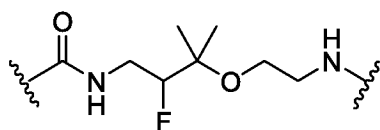
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

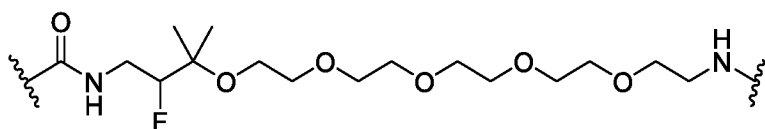


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

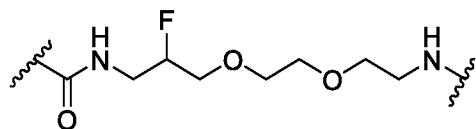


10

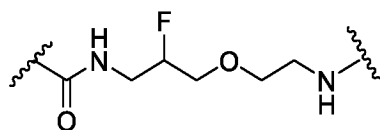
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



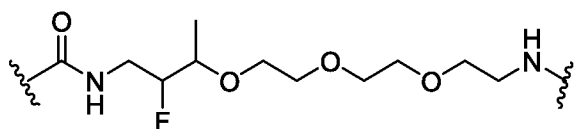
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



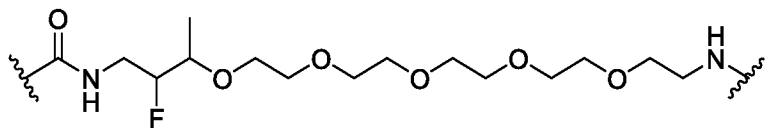
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



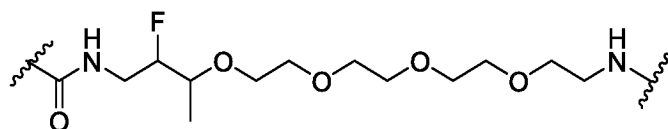
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



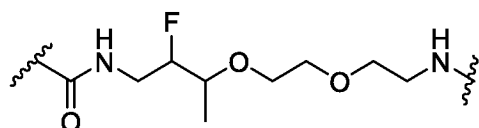
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает

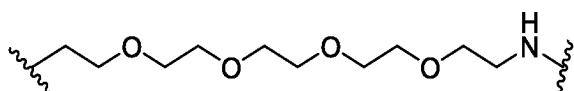


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

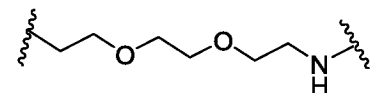


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

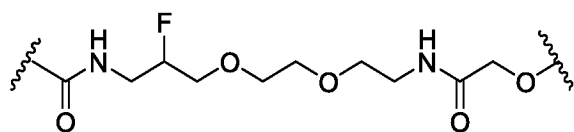
10



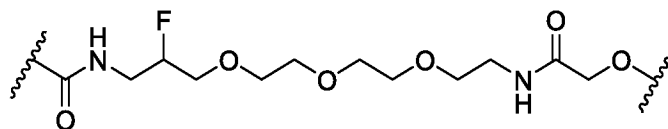
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



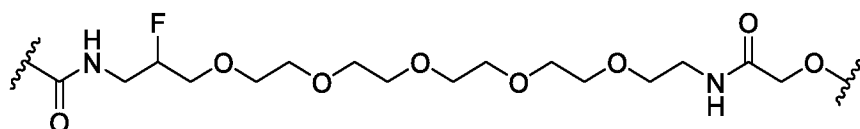
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



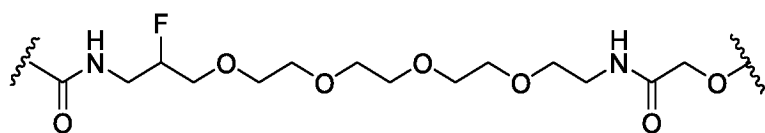
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



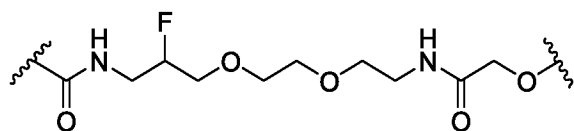
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



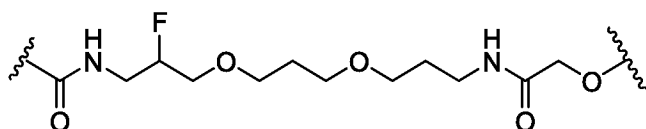
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



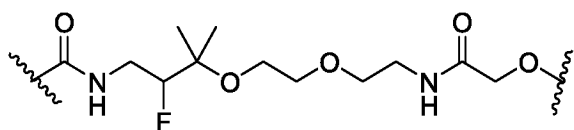
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



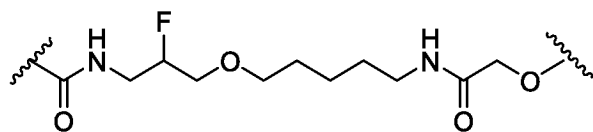
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

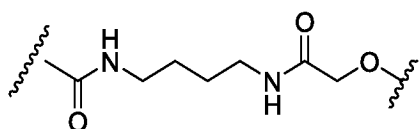


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

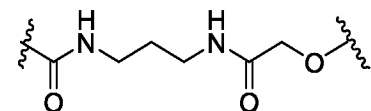


10

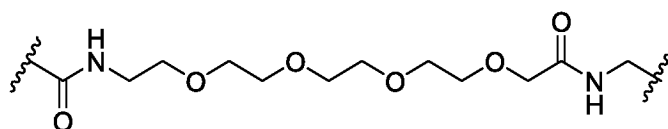
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



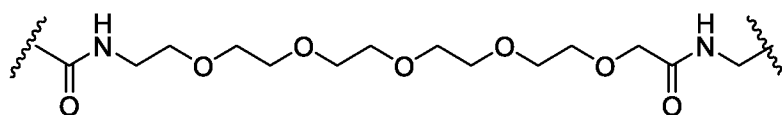
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



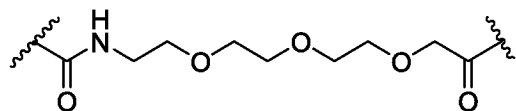
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



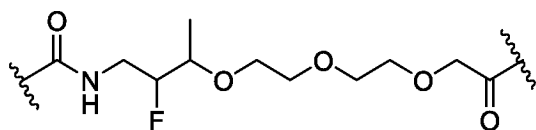
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



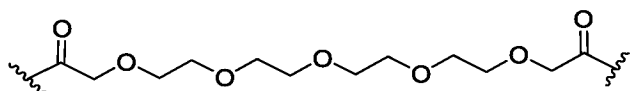
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



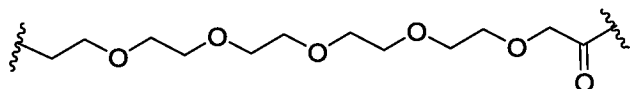
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



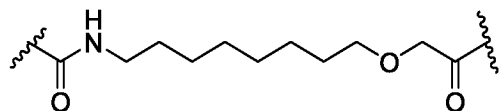
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



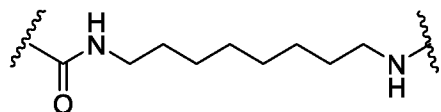
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



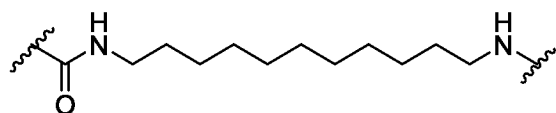
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



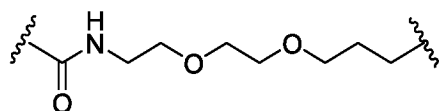
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



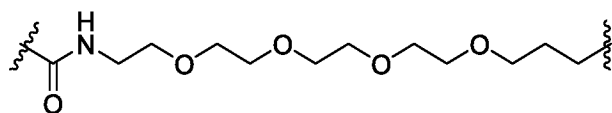
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



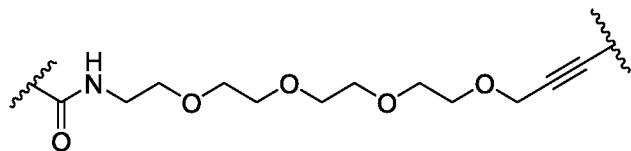
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



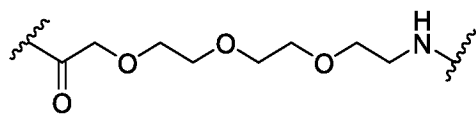
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



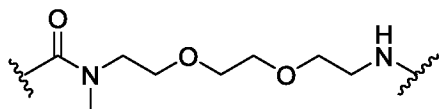
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает

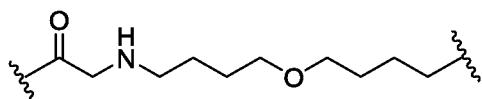


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

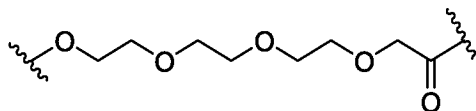


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

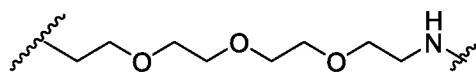
10



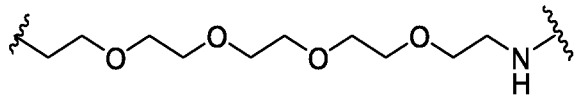
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



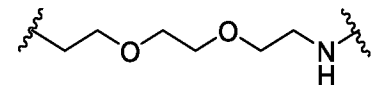
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



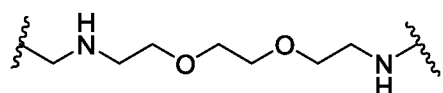
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



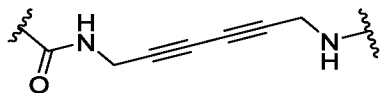
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



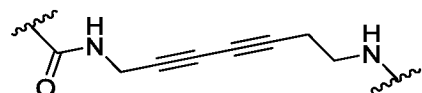
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



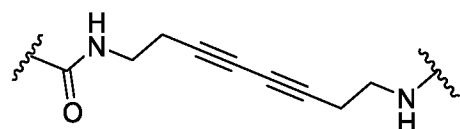
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



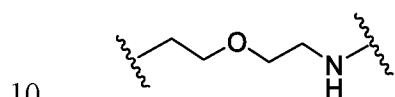
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



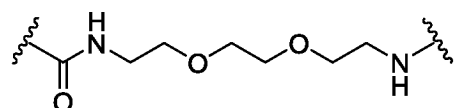
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



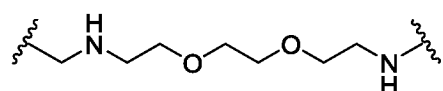
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



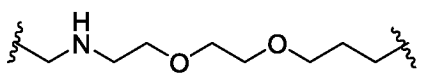
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



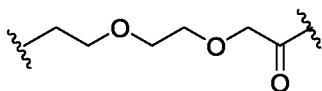
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



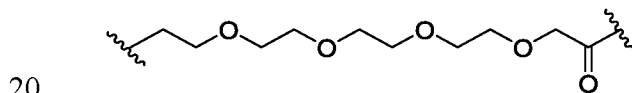
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



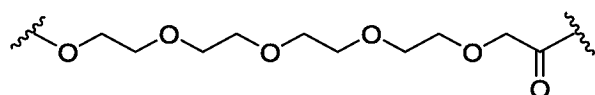
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



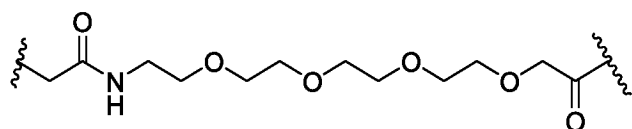
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



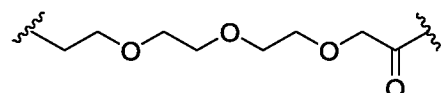
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



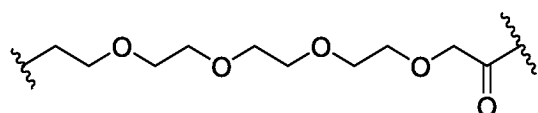
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



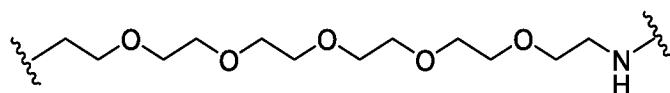
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

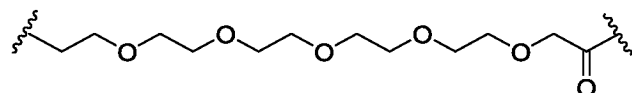


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

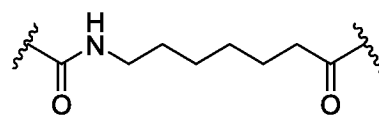


10

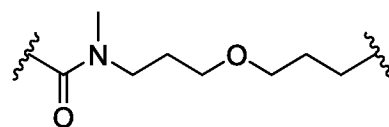
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



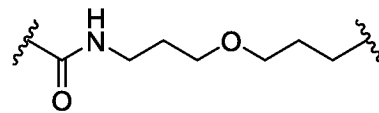
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



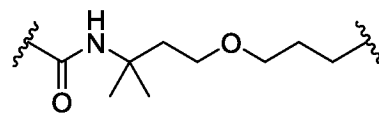
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



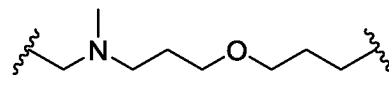
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



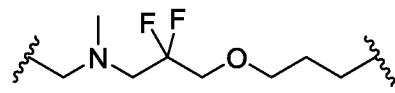
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



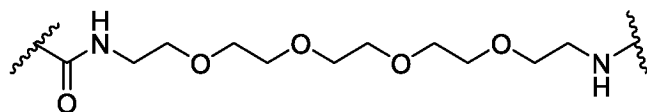
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



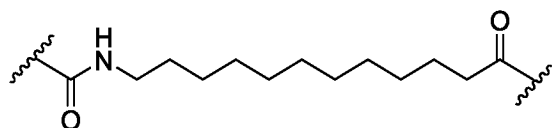
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

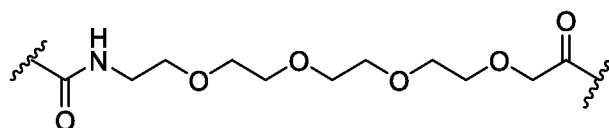


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

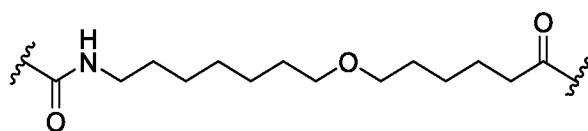


5

В некоторых вариантах осуществления L обозначает

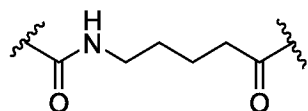


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

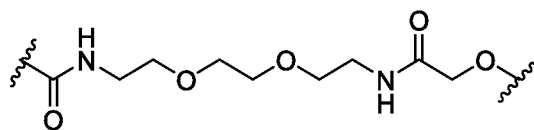


10

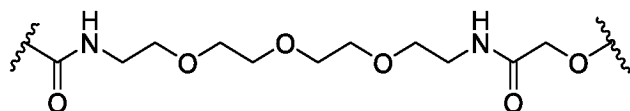
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

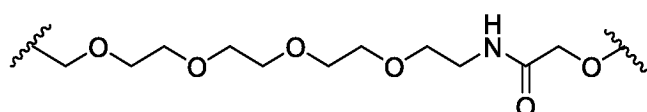


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

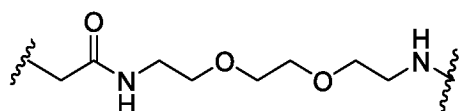


15

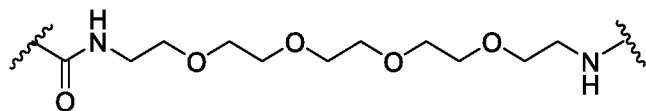
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



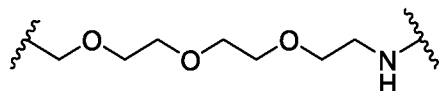
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



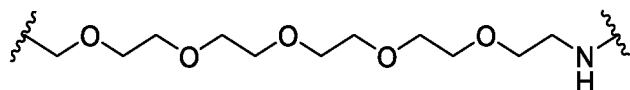
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



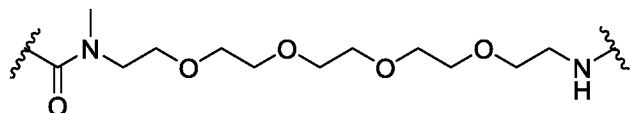
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

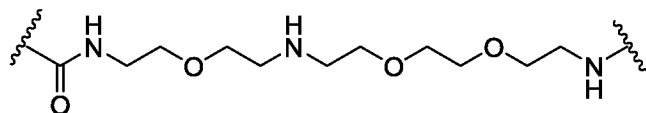


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

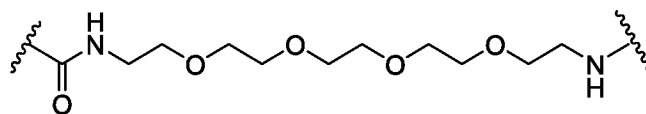


10

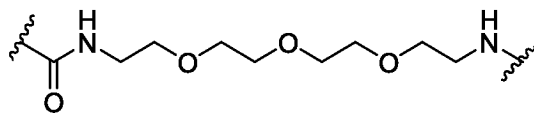
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



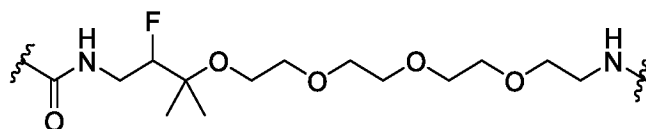
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



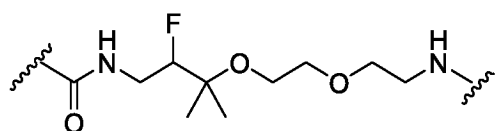
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



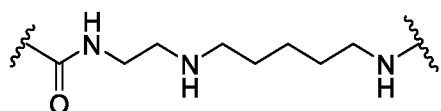
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



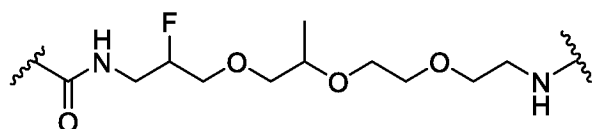
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



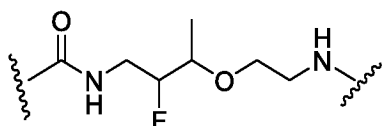
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



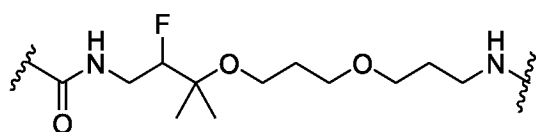
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

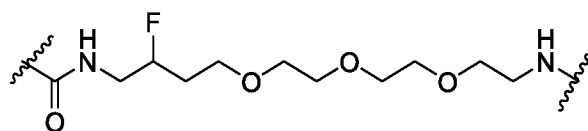


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

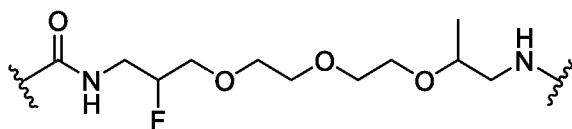


10

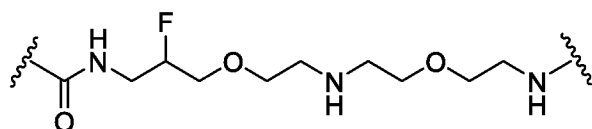
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



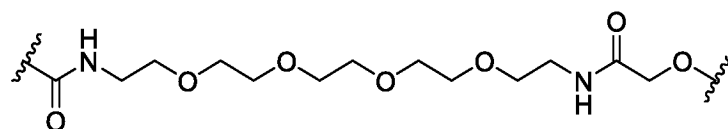
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



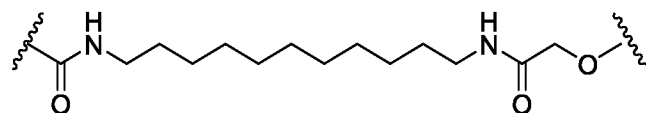
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



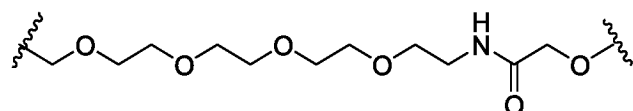
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



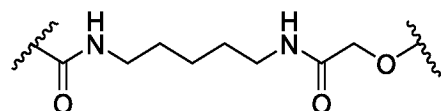
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



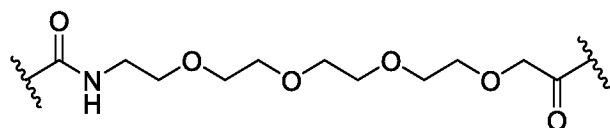
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



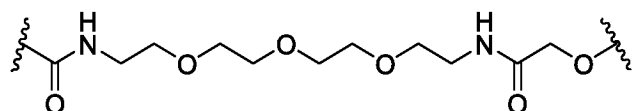
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



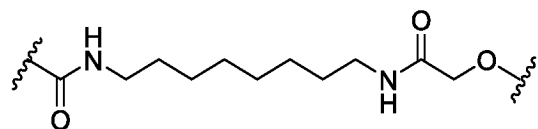
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



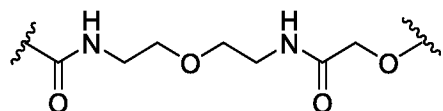
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



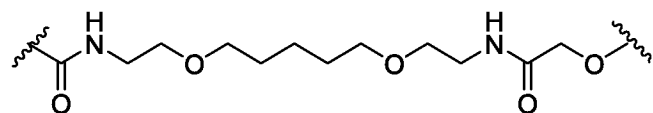
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



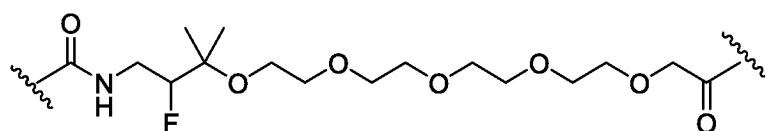
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



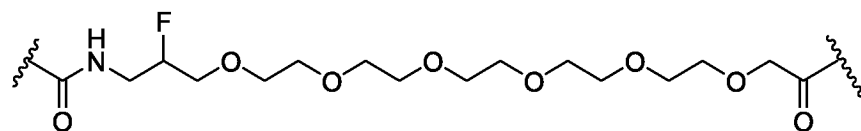
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



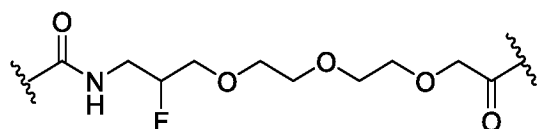
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



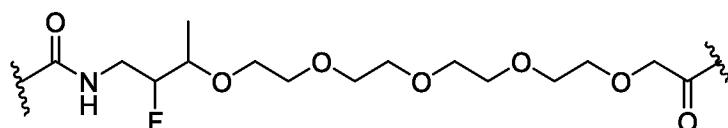
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



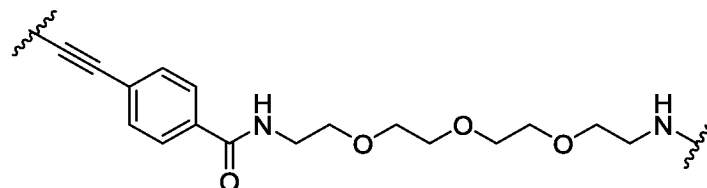
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

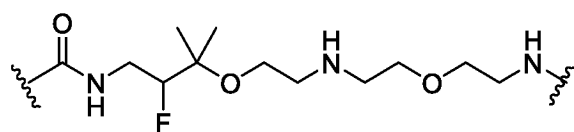


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

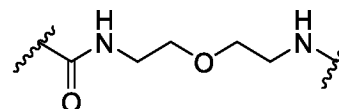


10

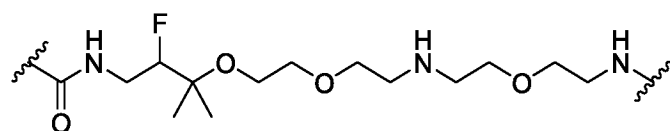
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

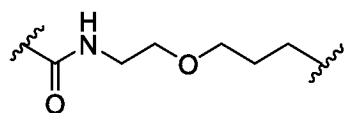


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

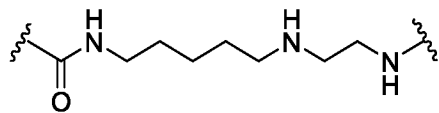


15

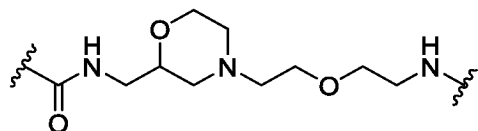
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

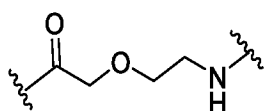


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

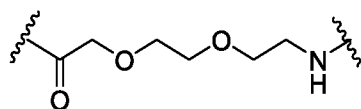


5

В некоторых вариантах осуществления L обозначает

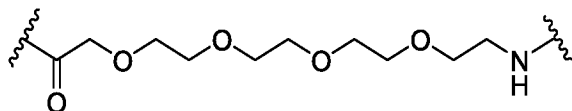


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

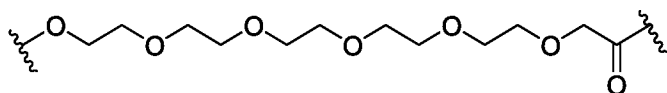


10

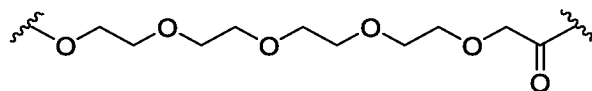
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

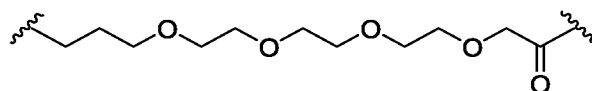


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

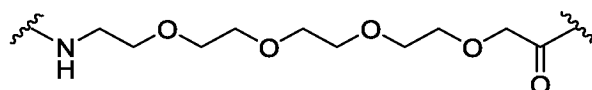


15

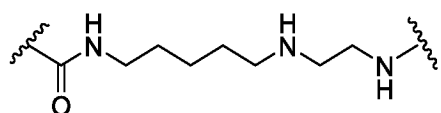
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



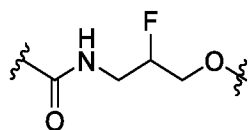
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



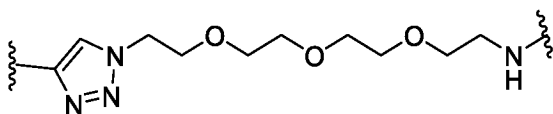
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



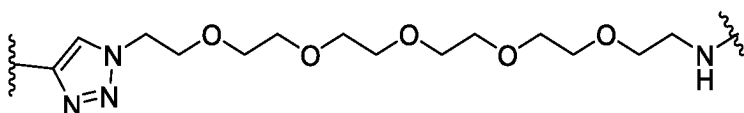
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



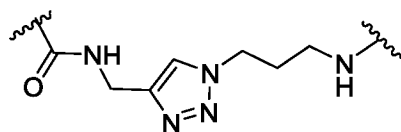
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

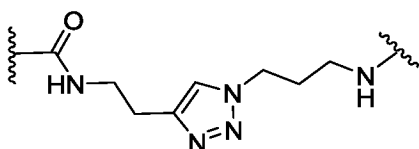


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

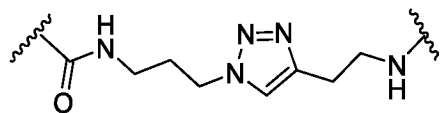


10

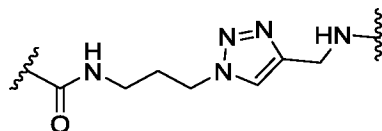
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



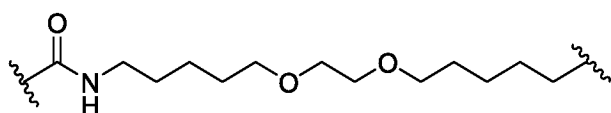
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



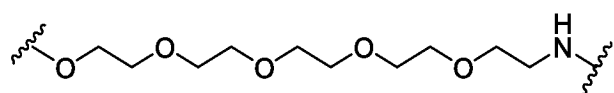
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



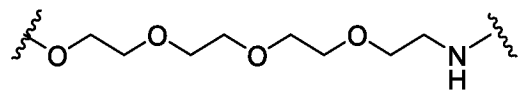
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



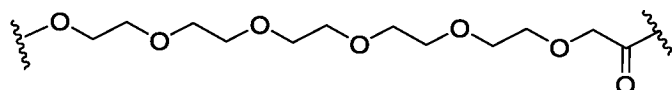
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



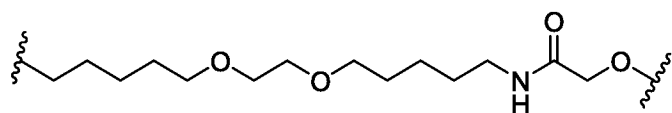
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



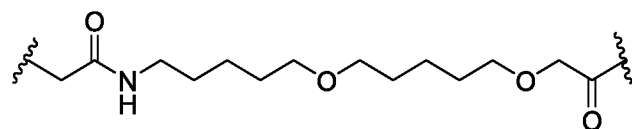
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

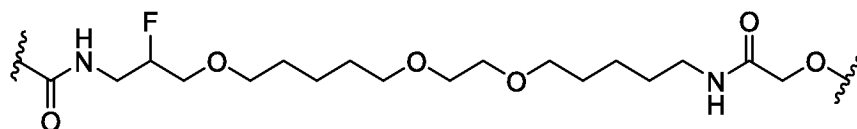


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

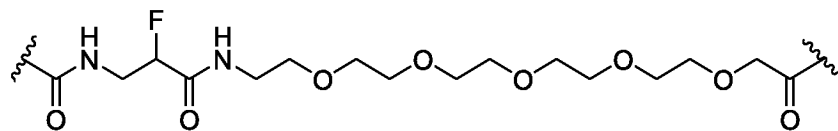


10

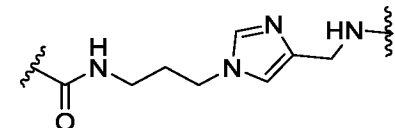
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



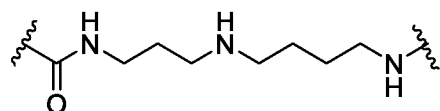
В некоторых вариантах осуществления L обозначает

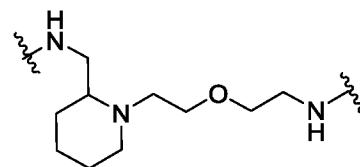


15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает

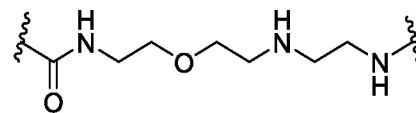


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

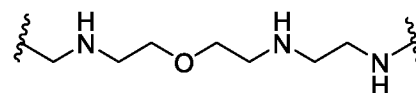




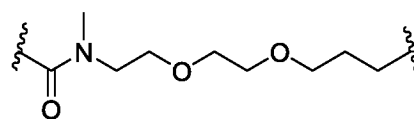
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

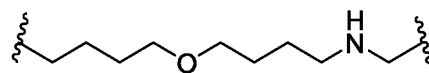


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

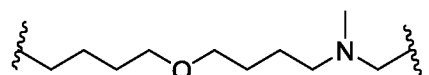


В одном варианте осуществления L обозначает

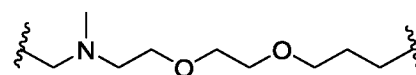
5 В одном варианте осуществления L обозначает



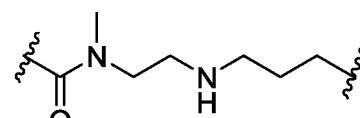
В одном варианте осуществления L обозначает



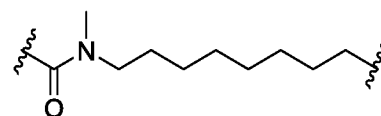
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



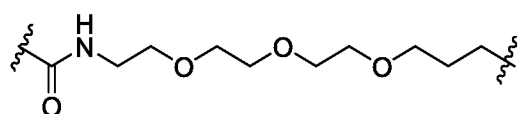
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



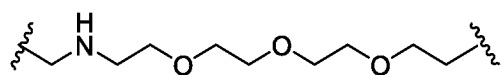
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



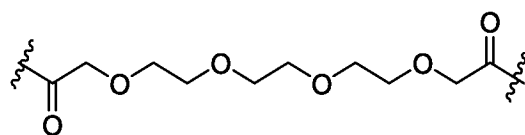
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



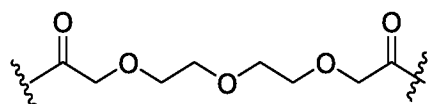
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



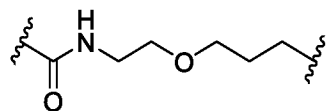
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



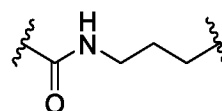
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



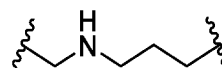
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



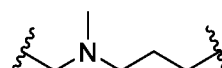
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



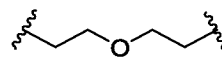
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



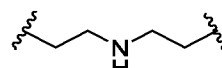
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



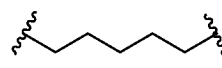
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



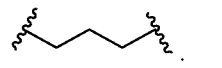
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



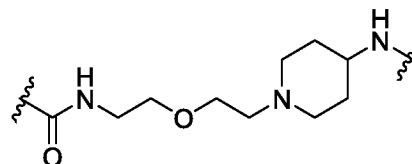
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



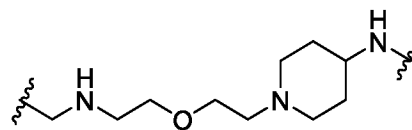
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



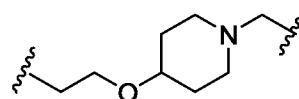
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



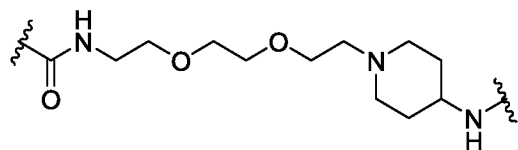
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



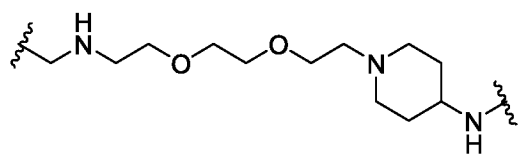
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



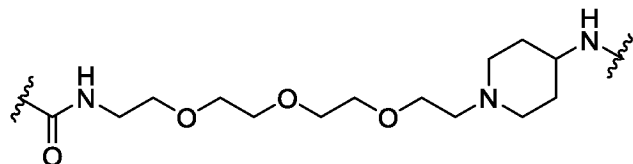
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



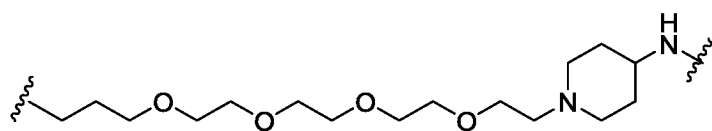
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



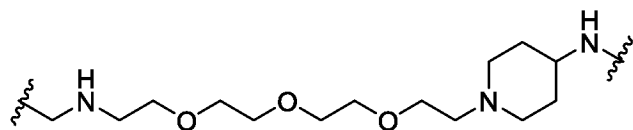
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



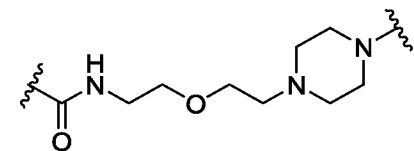
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

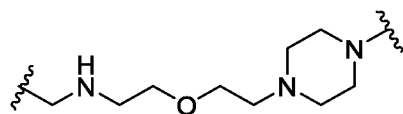


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

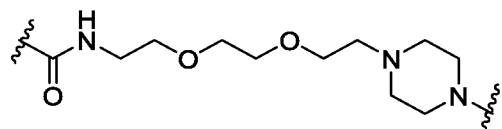


10

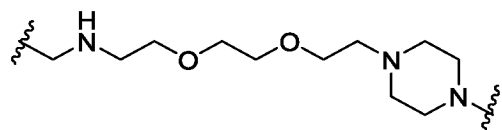
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



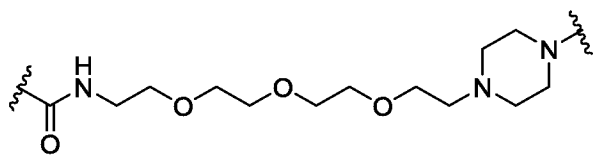
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



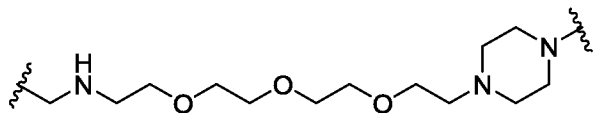
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



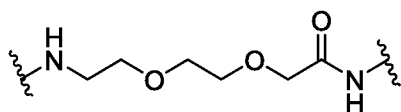
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



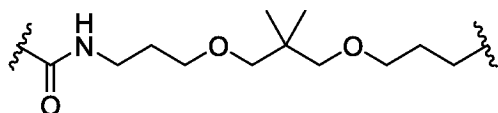
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



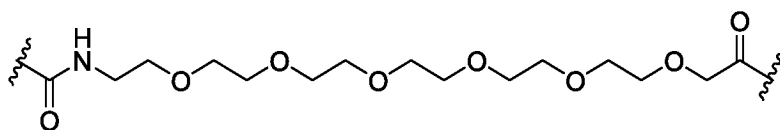
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

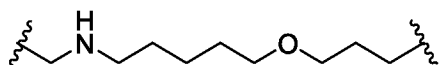


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

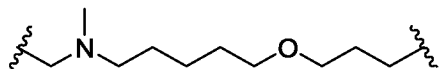


10

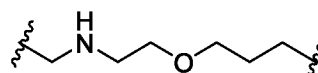
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



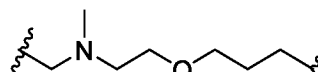
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



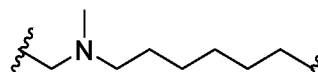
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



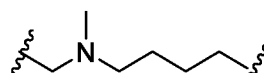
В некоторых вариантах осуществления L обозначает

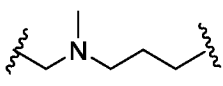


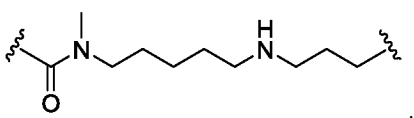
В некоторых вариантах осуществления L обозначает

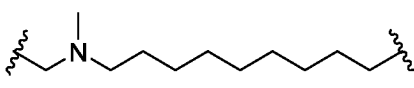


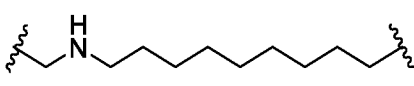
В некоторых вариантах осуществления L обозначает

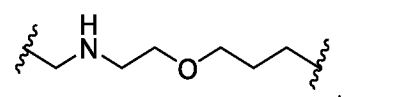


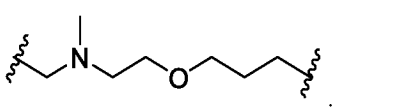
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

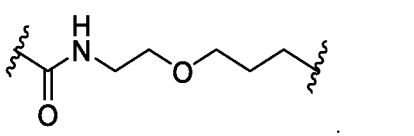
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

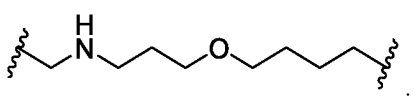
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

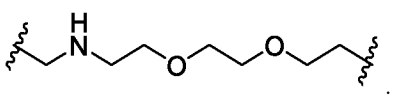
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

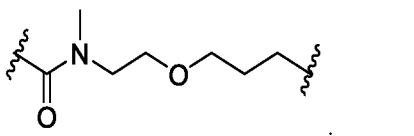
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

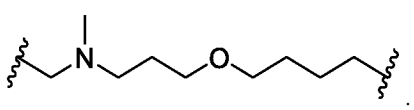
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

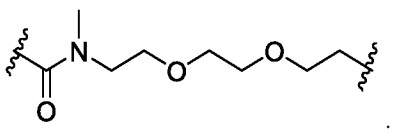
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

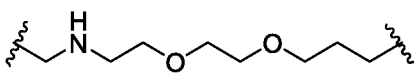
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

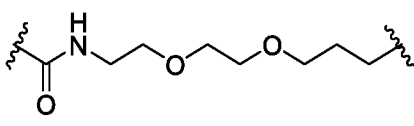
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

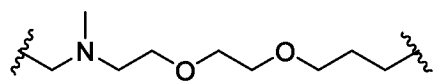
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

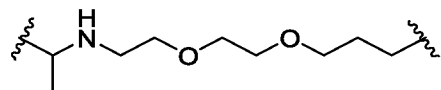
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

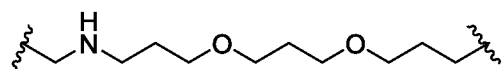
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



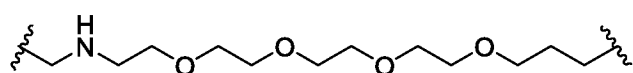
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



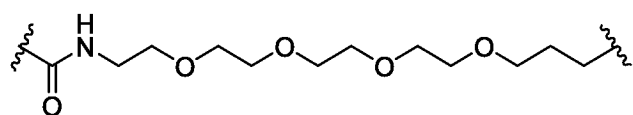
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В одном варианте осуществления L обозначает

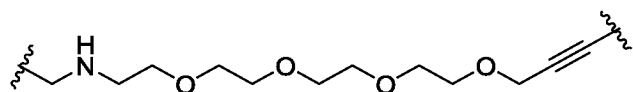


В одном варианте осуществления L обозначает

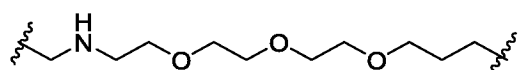


10

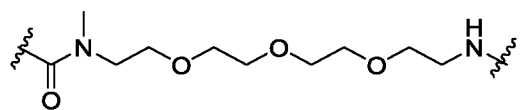
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



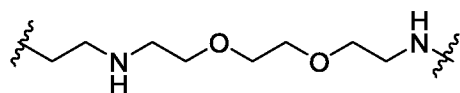
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



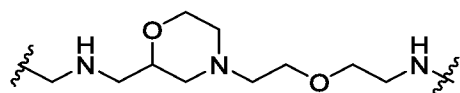
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

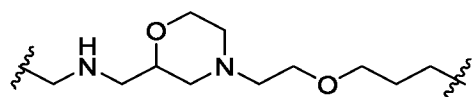


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

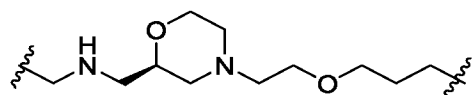


20

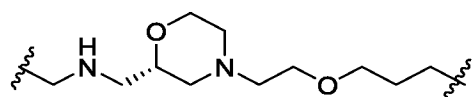
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



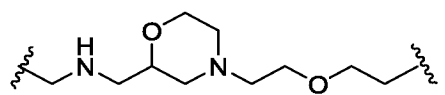
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает

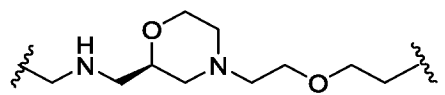


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

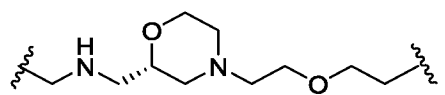


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

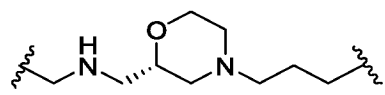
10



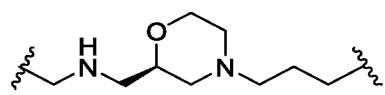
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



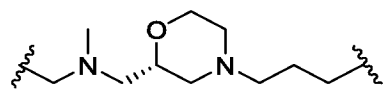
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



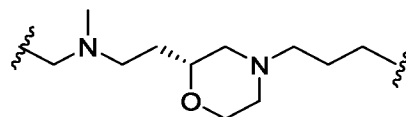
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



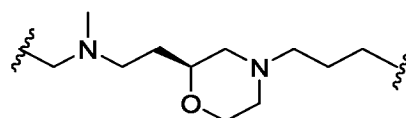
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



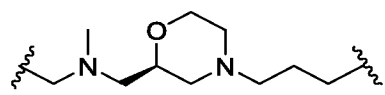
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



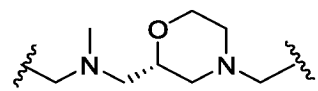
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



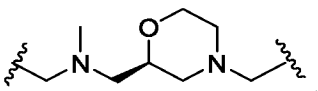
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



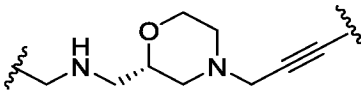
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



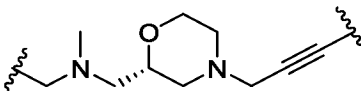
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



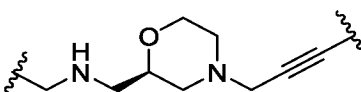
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



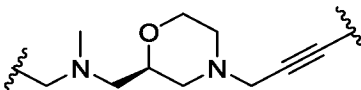
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



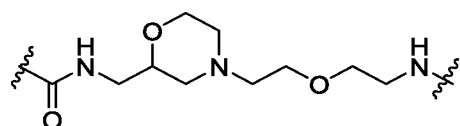
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



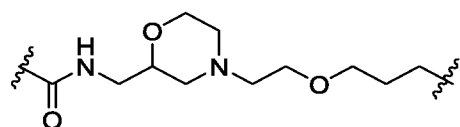
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

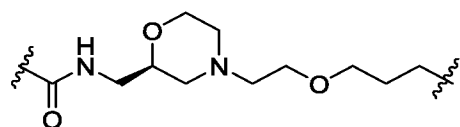


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

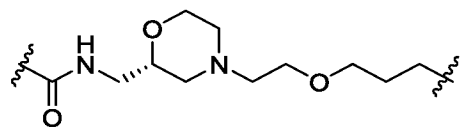


10

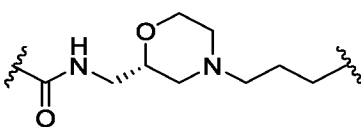
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



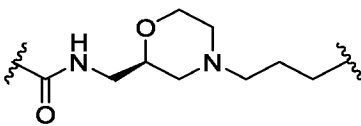
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



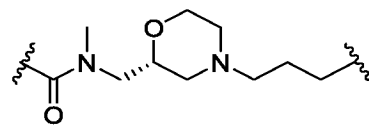
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



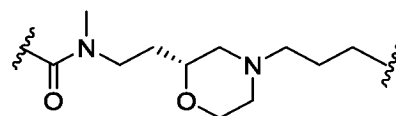
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



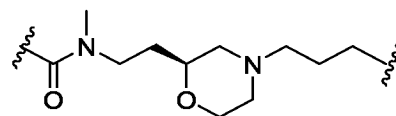
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



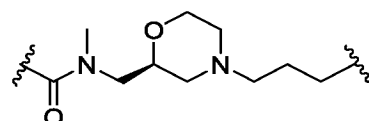
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



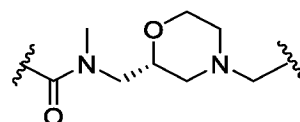
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



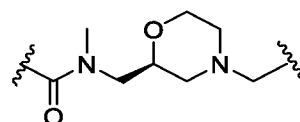
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



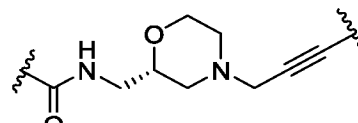
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



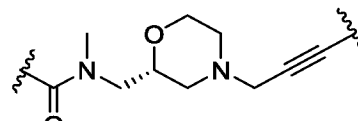
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



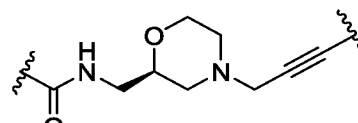
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



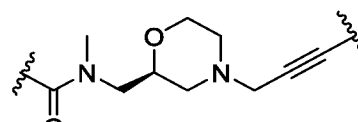
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



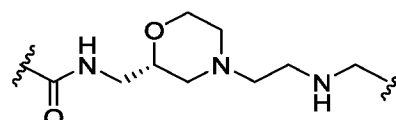
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



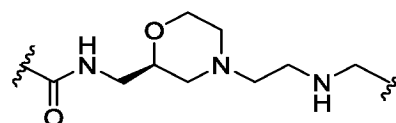
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



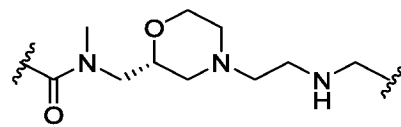
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



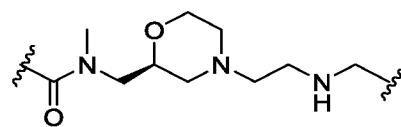
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



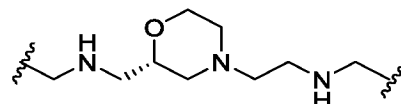
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



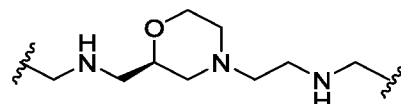
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



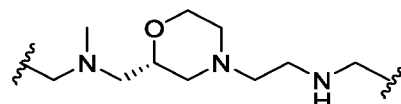
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



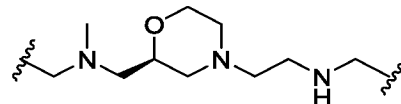
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



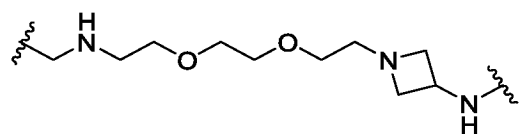
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



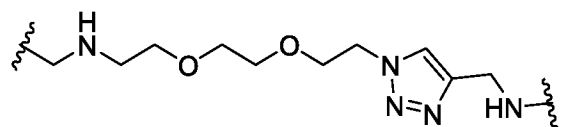
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

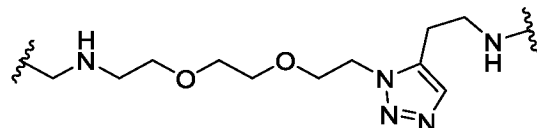


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

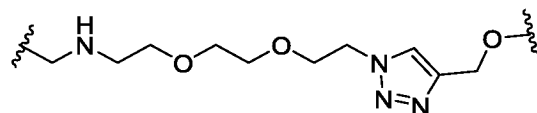


10

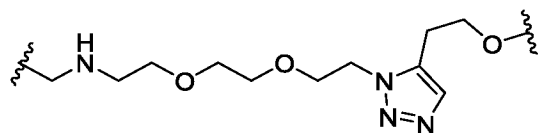
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



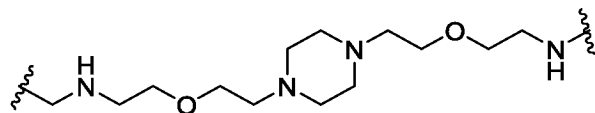
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



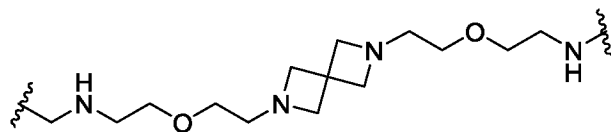
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



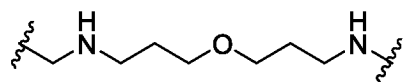
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



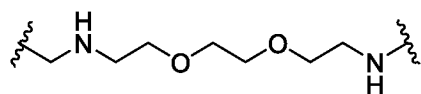
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

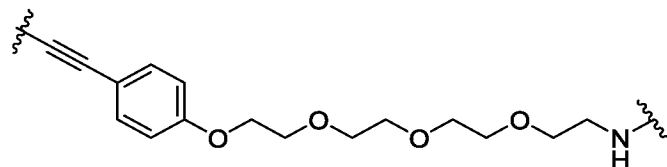


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

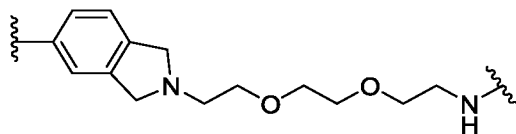


10

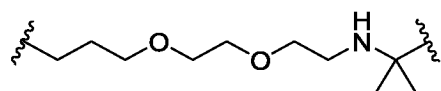
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



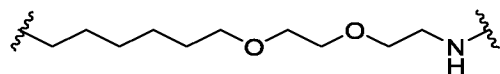
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



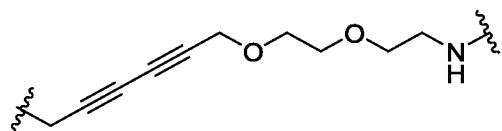
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



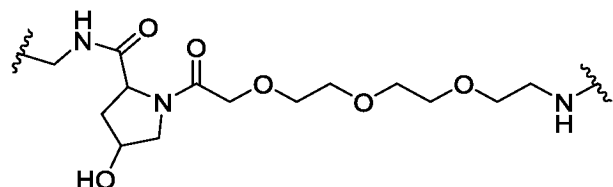
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



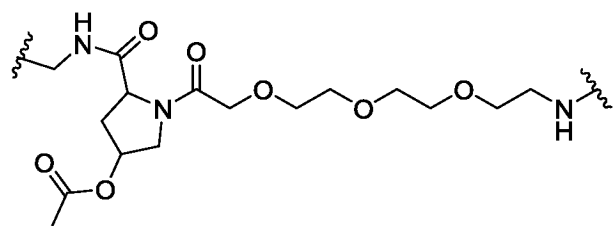
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



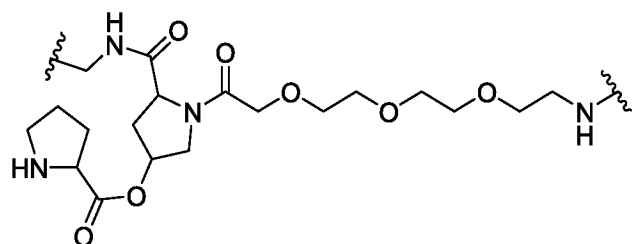
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



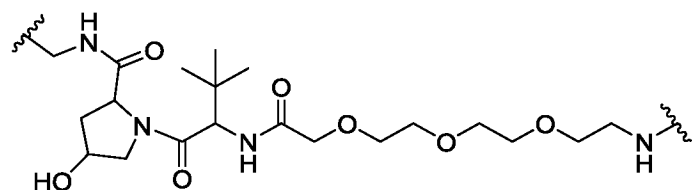
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

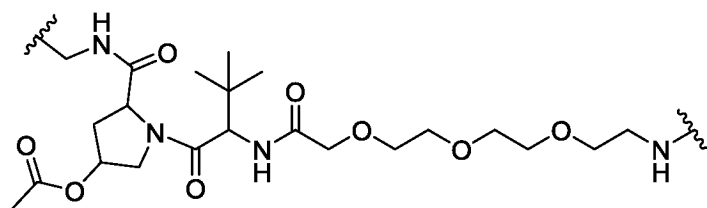


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

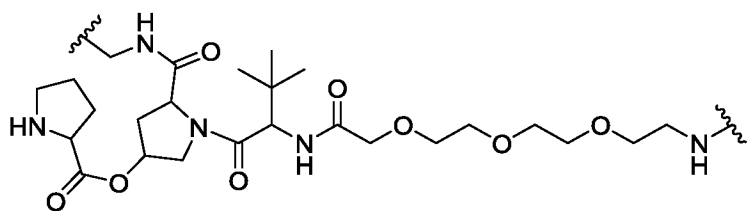


10

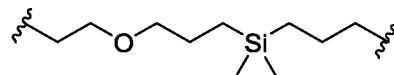
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



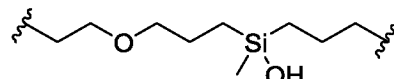
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



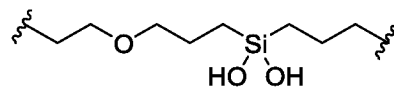
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



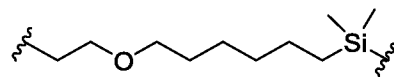
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



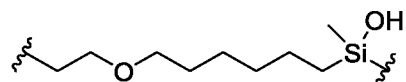
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



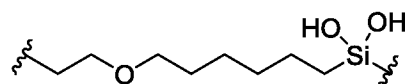
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



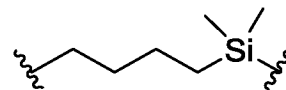
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



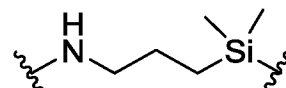
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



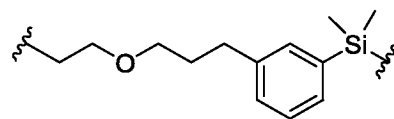
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



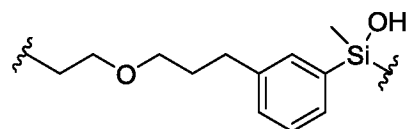
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



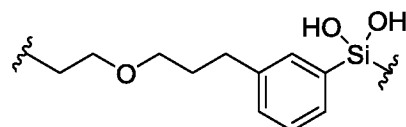
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



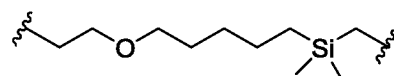
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



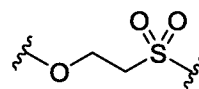
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



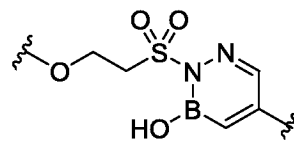
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



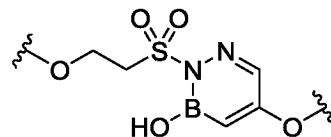
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



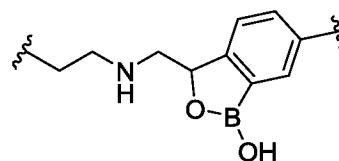
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



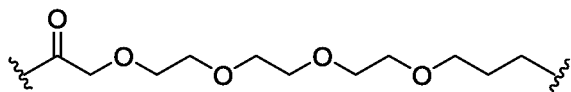
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



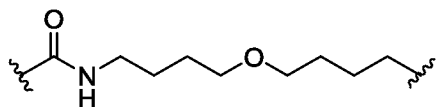
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



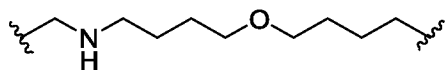
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

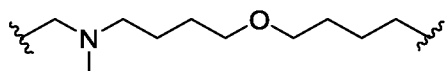


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

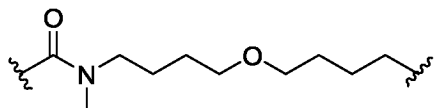


10

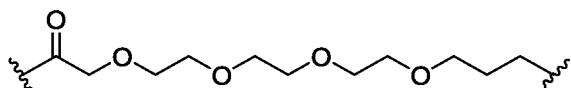
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



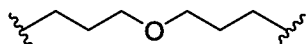
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



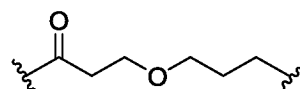
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



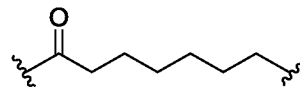
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



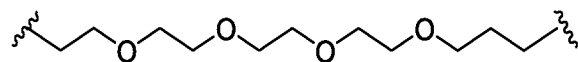
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



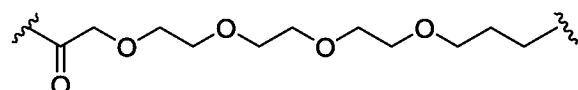
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



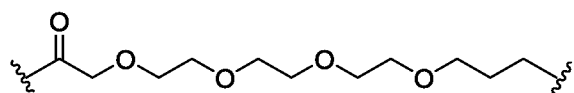
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



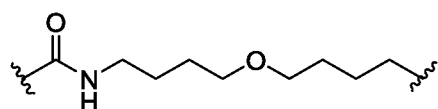
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

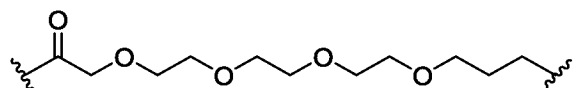


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

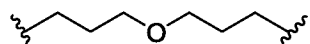


10

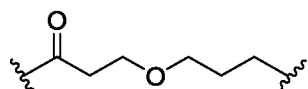
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



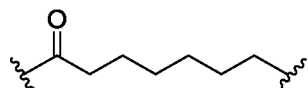
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



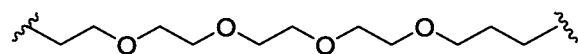
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

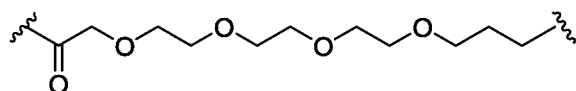


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

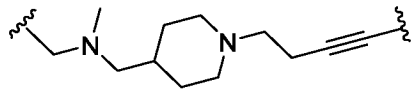


20

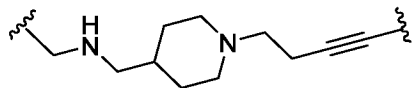
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



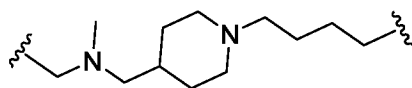
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



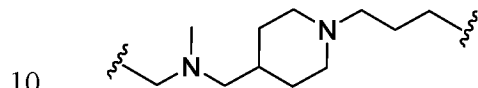
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



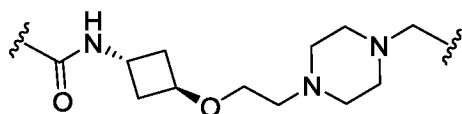
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



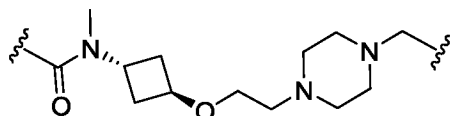
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



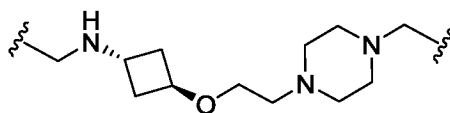
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



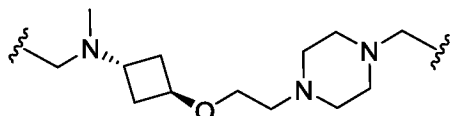
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



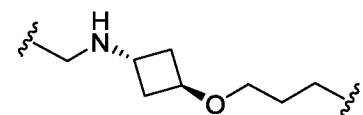
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

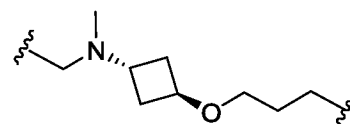


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

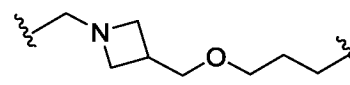


20

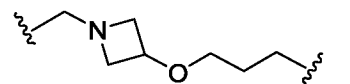
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



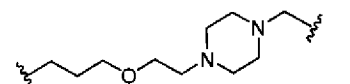
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



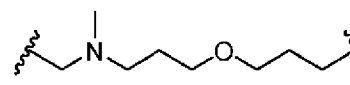
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



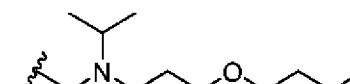
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



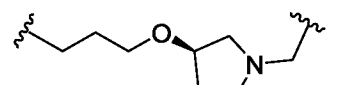
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



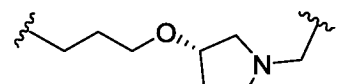
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



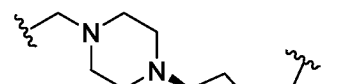
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



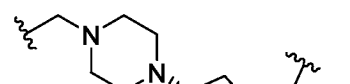
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



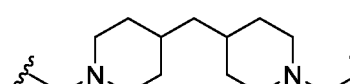
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



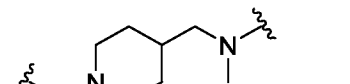
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



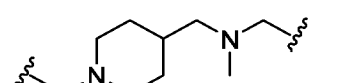
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



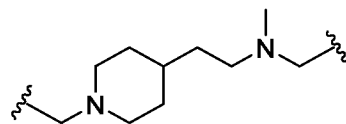
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



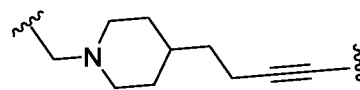
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



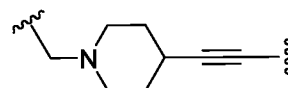
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



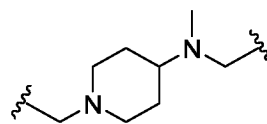
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



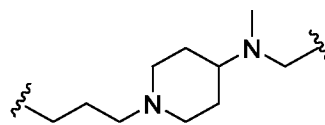
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



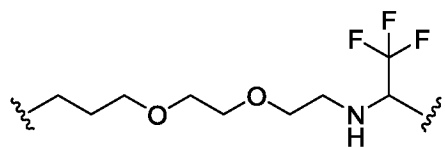
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



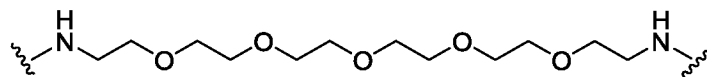
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



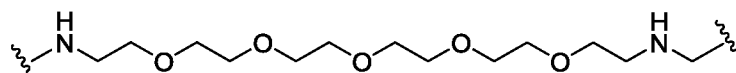
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



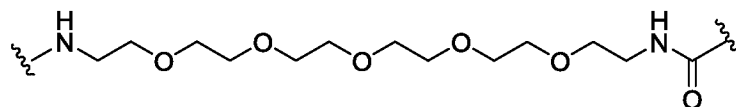
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



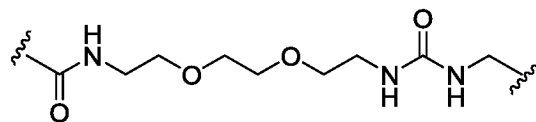
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

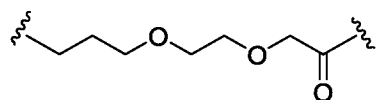


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

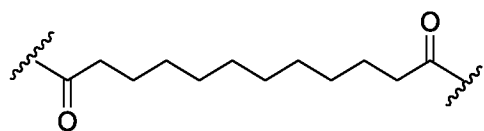


15

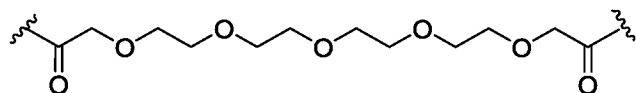
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



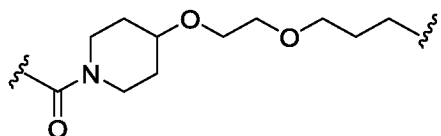
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



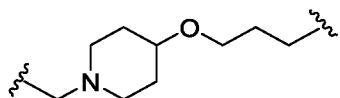
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



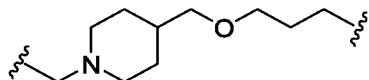
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

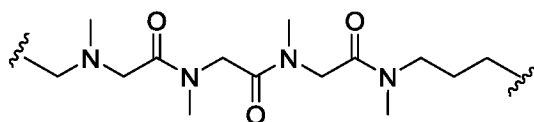


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

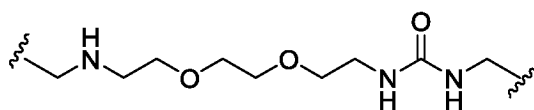


10

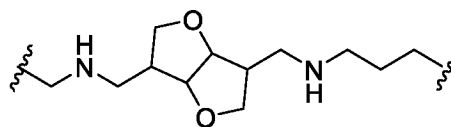
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



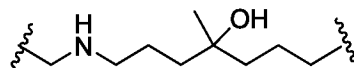
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



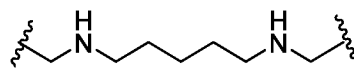
15 В одном варианте осуществления L обозначает



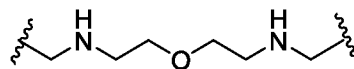
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



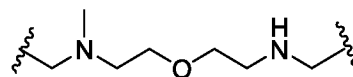
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



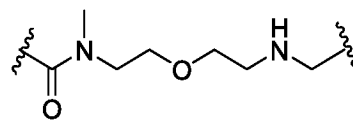
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



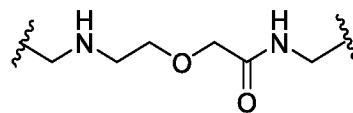
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



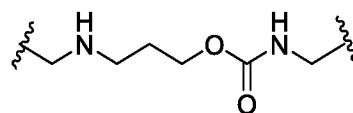
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



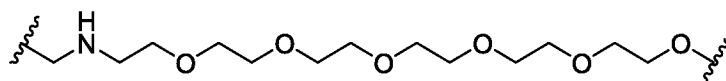
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



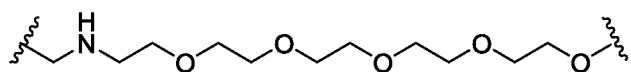
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



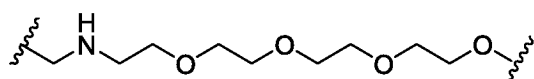
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

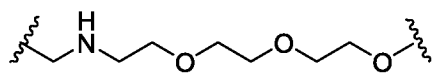


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

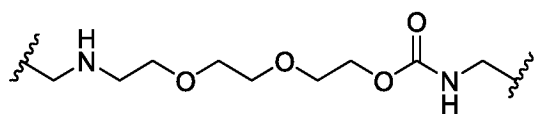


10

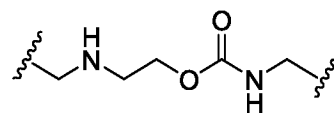
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



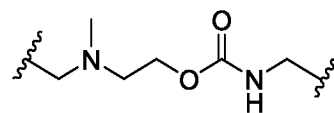
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



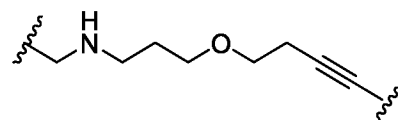
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



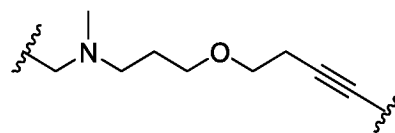
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



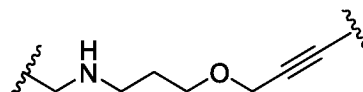
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



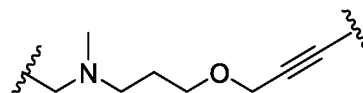
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



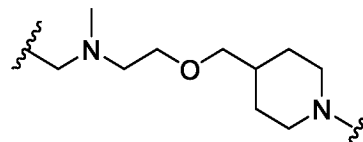
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



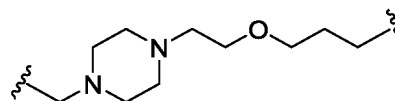
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



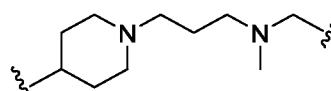
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



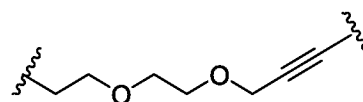
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



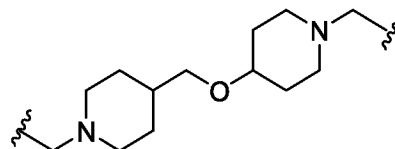
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



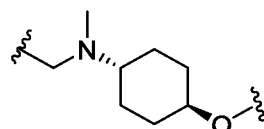
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



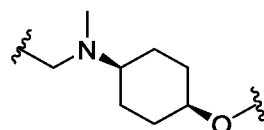
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



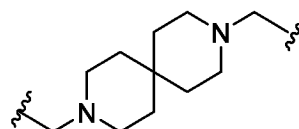
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



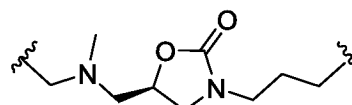
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



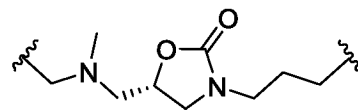
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



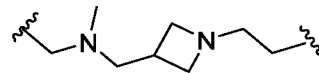
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



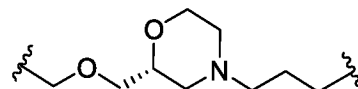
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



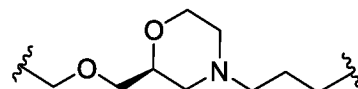
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



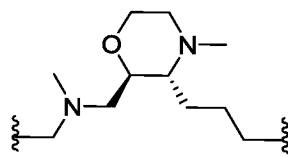
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



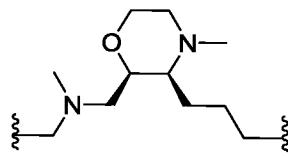
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



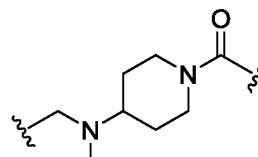
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



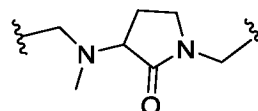
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



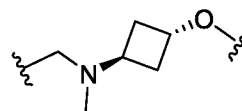
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



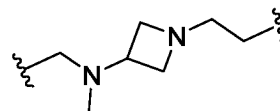
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



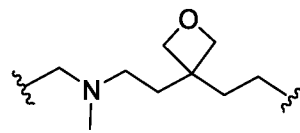
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



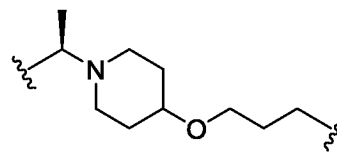
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



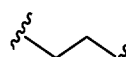
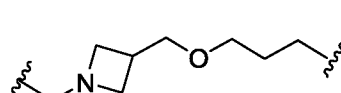
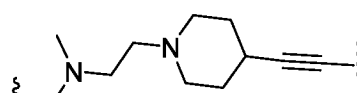
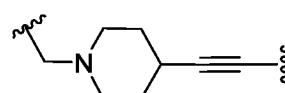
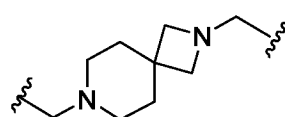
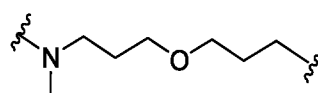
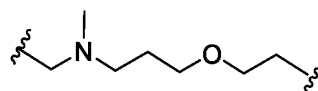
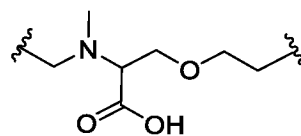
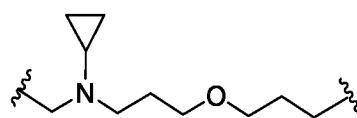
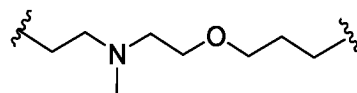
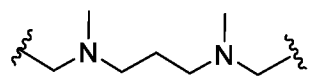
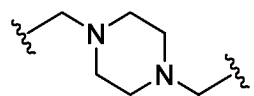
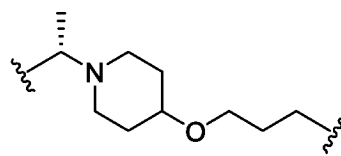
В некоторых вариантах осуществления L обозначает

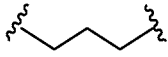


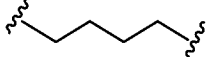
В некоторых вариантах осуществления L обозначает

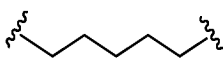


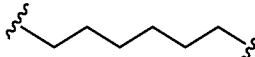
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- 5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- 10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает ковалентную связь.
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает
- 15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает

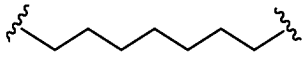


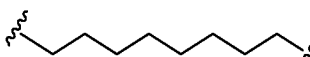
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

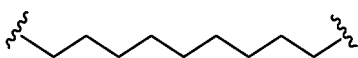
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

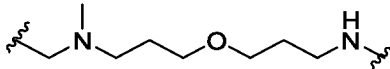
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

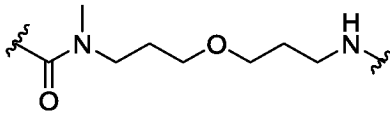
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

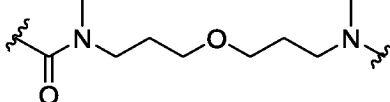
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

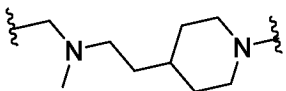
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

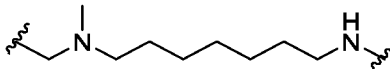
В некоторых вариантах осуществления L обозначает ковалентную связь.

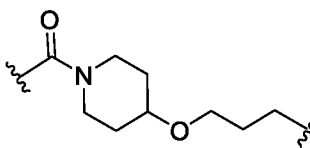
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

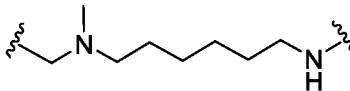
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

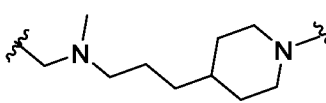
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

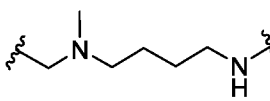
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

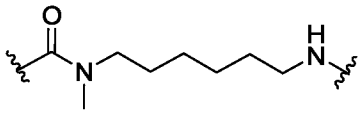
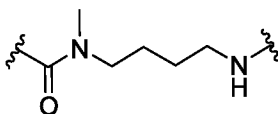
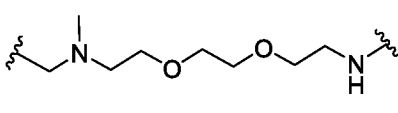
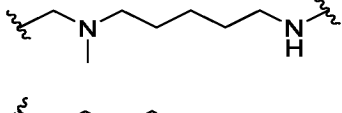
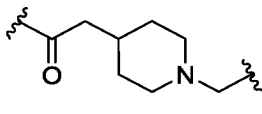
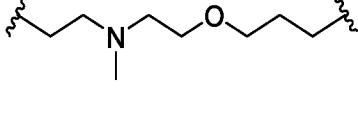
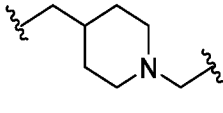
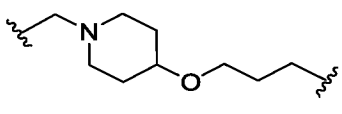
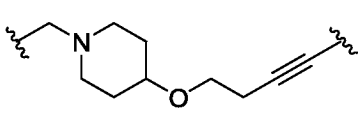
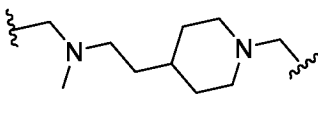
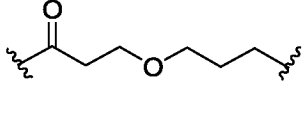
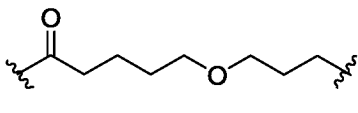
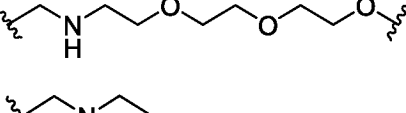
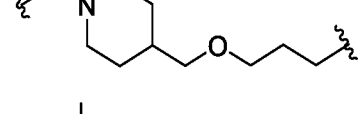
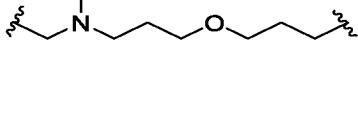
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

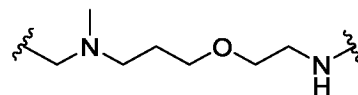
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

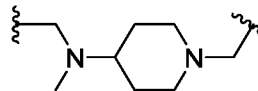
В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- 5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- 10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- 15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

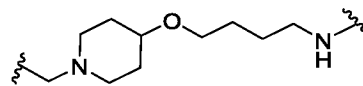
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



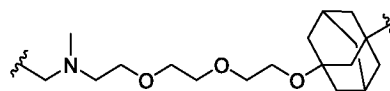
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



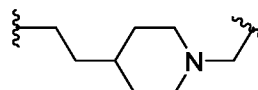
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



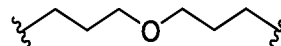
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



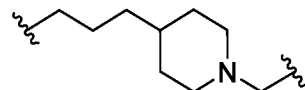
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



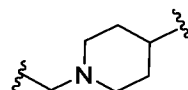
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



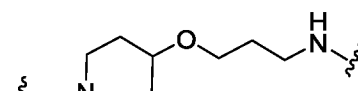
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



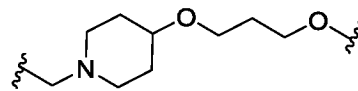
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



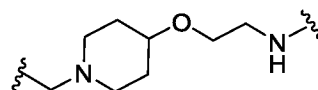
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



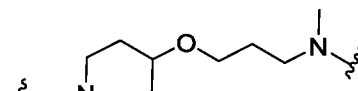
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



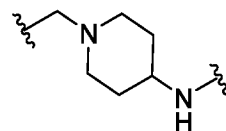
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



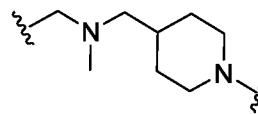
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



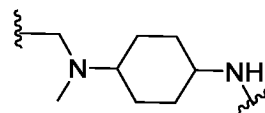
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



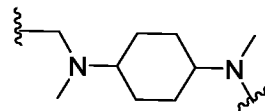
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



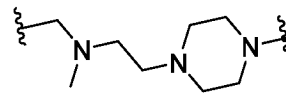
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



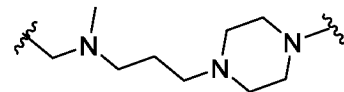
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

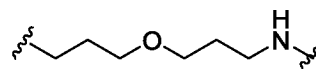


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

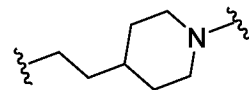


. В

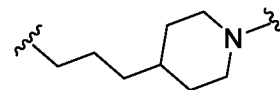
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



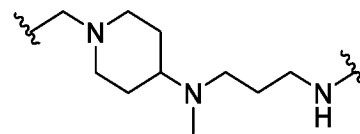
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



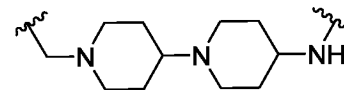
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



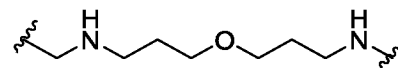
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



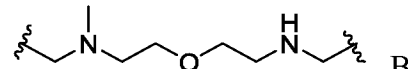
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает

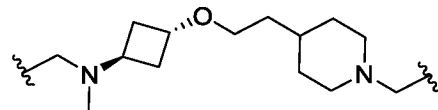


В некоторых вариантах осуществления L обозначает

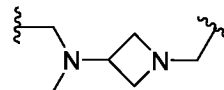


. В

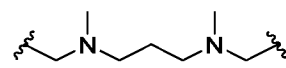
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



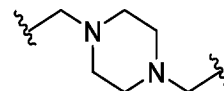
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



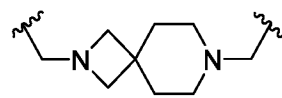
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



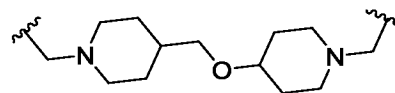
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



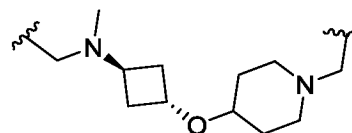
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



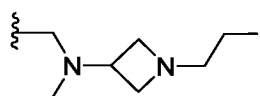
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



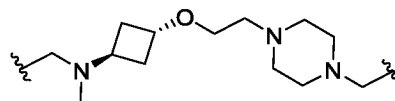
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



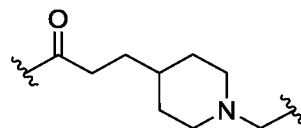
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



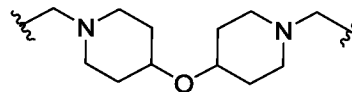
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



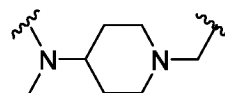
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



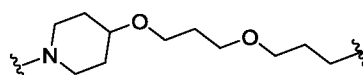
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



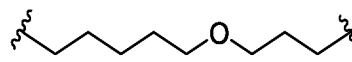
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



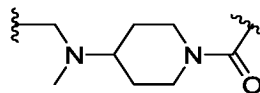
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



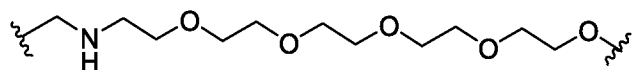
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



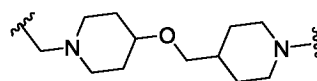
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



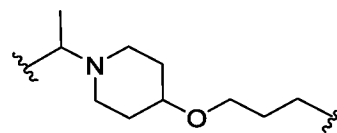
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



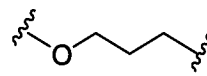
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



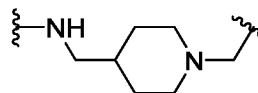
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



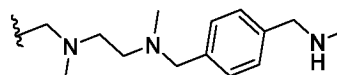
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



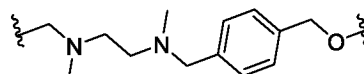
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



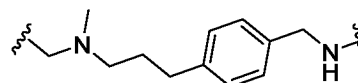
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



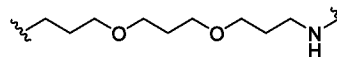
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает



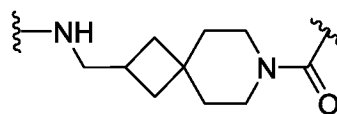
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



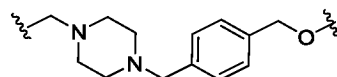
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



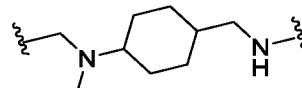
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



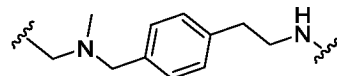
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



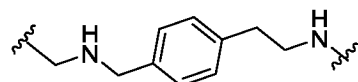
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



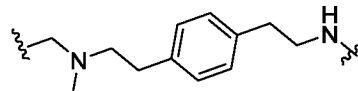
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



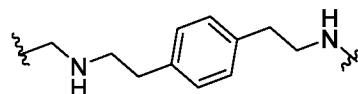
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



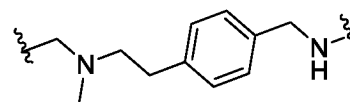
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



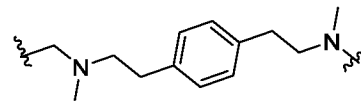
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



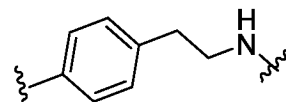
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



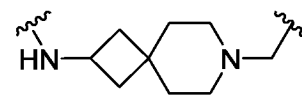
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



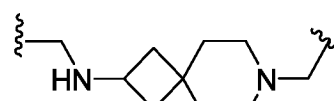
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



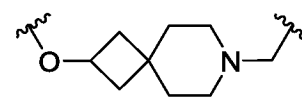
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



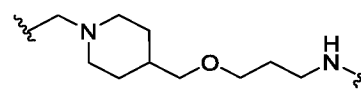
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает



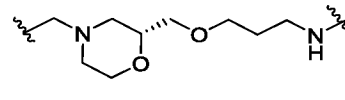
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



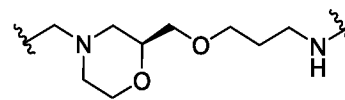
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



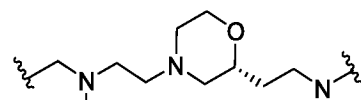
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



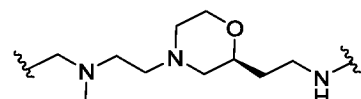
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



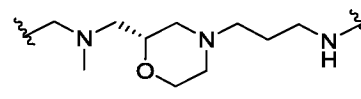
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



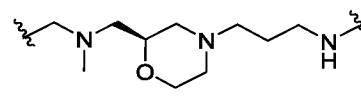
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



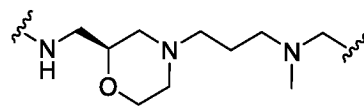
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



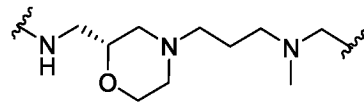
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



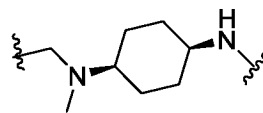
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



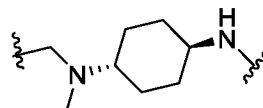
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



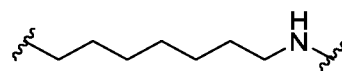
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



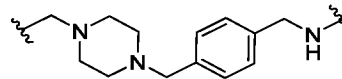
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



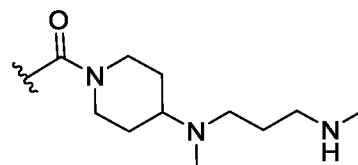
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



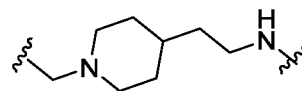
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



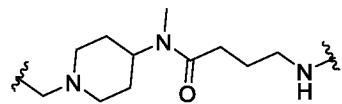
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



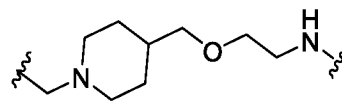
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



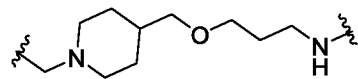
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



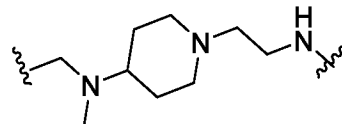
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



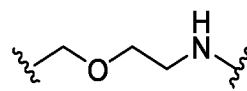
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



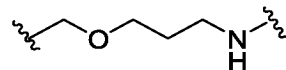
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



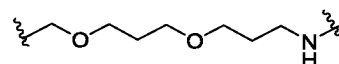
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



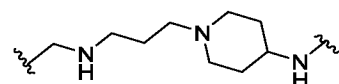
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



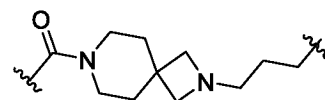
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



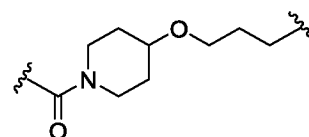
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



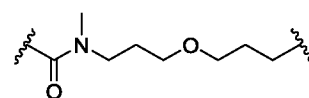
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



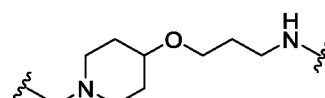
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



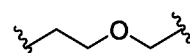
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



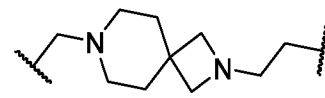
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



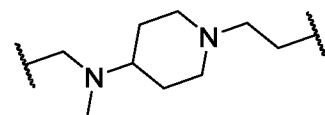
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



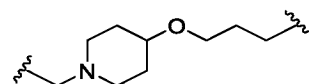
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



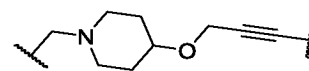
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



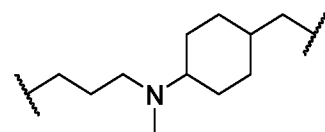
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



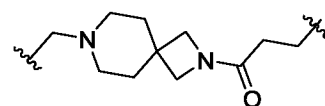
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



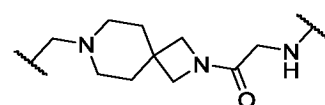
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



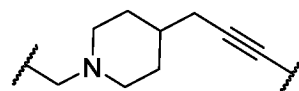
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



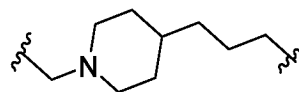
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



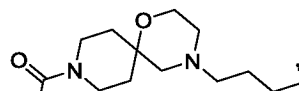
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



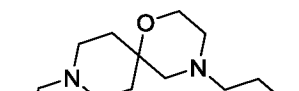
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



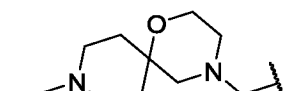
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



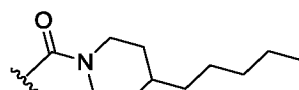
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



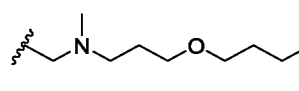
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



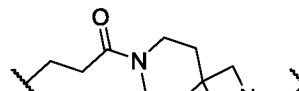
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



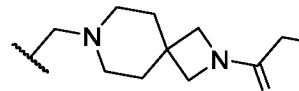
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



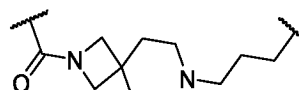
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



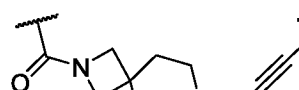
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



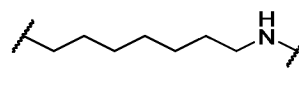
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



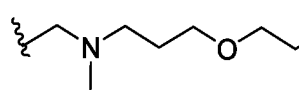
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



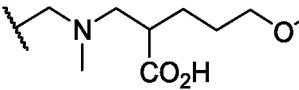
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



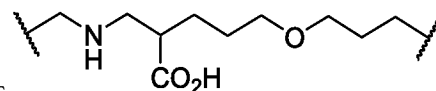
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



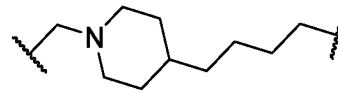
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



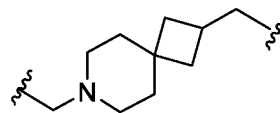
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



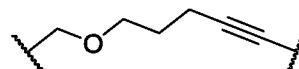
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



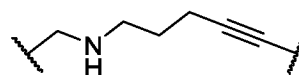
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



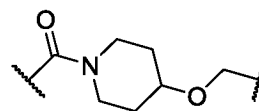
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



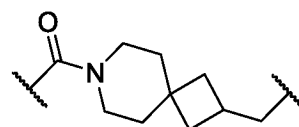
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



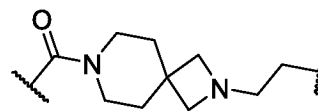
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



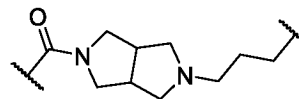
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



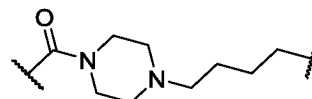
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



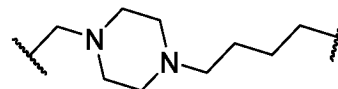
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



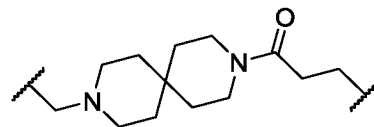
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает



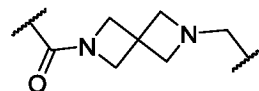
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает



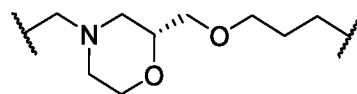
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



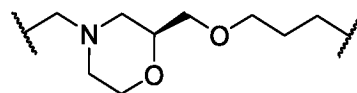
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



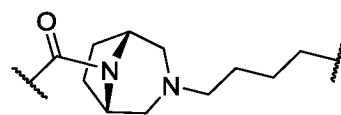
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



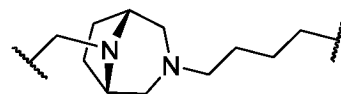
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



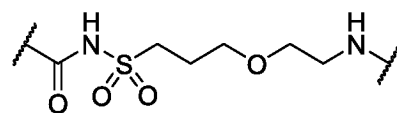
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



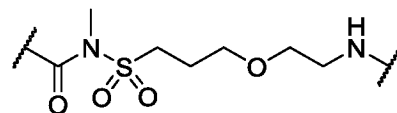
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



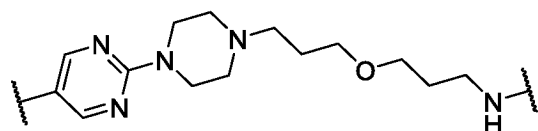
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



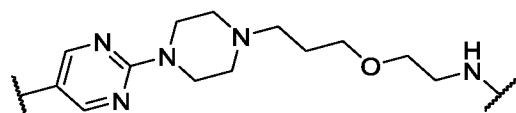
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



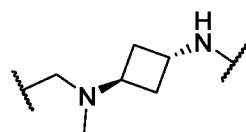
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



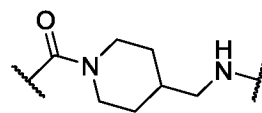
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



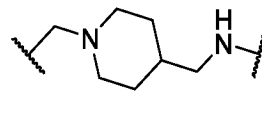
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



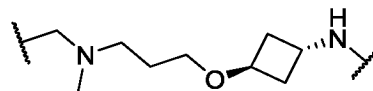
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



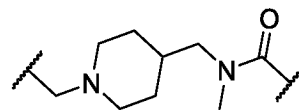
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



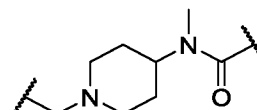
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



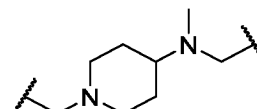
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



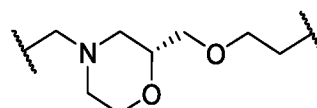
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



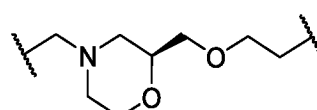
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



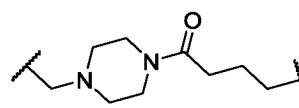
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



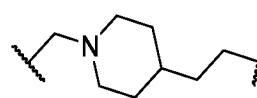
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



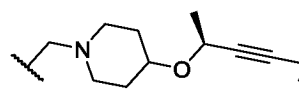
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



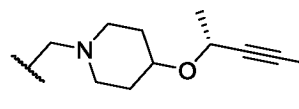
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



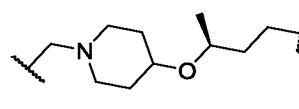
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



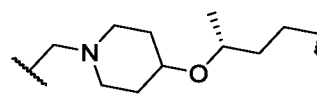
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



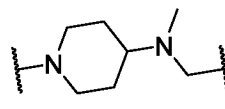
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



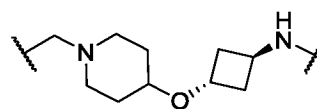
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



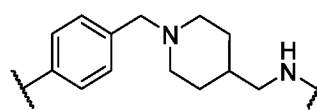
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



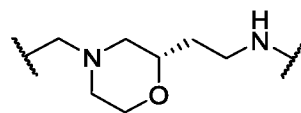
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



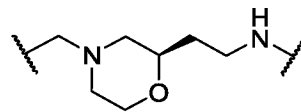
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



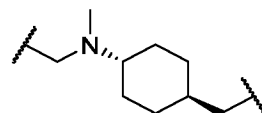
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



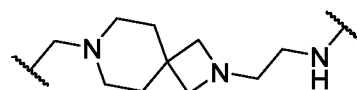
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает



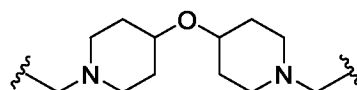
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



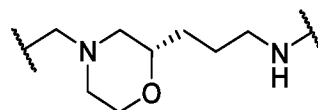
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



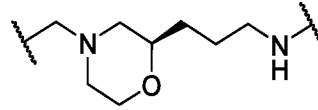
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



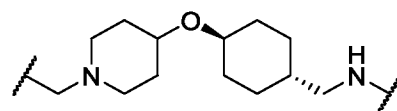
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



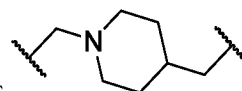
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



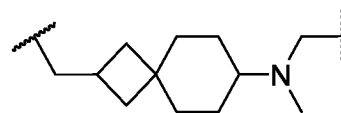
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



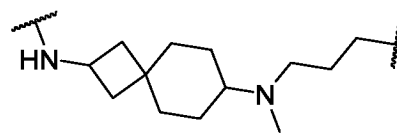
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



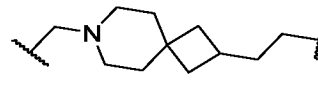
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает

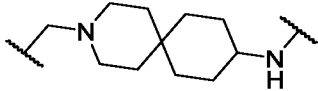
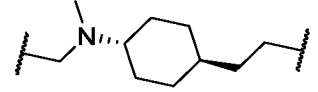
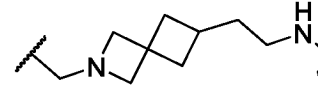
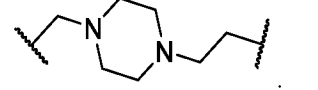
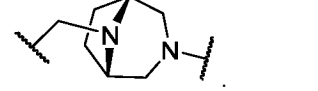
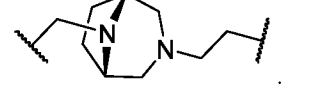
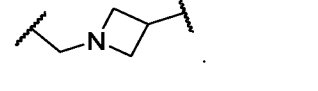
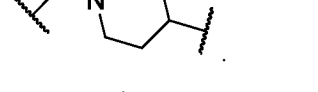
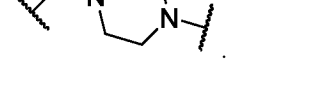
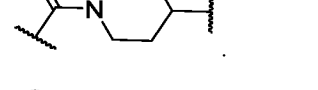
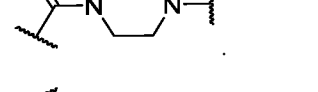
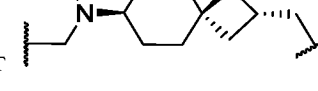
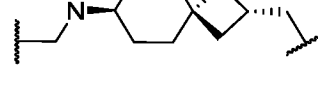
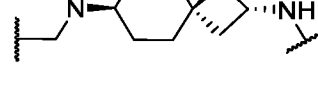


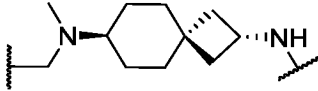
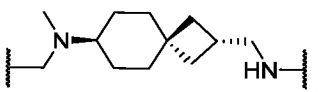
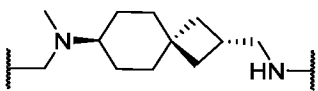
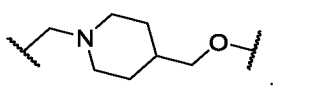
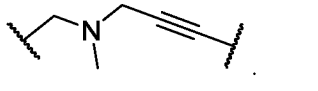
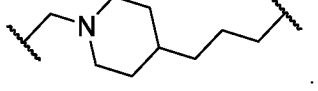
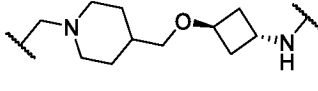
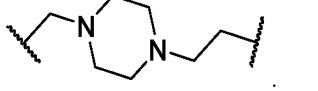
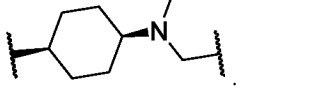
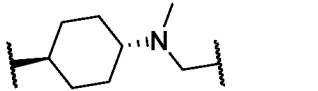
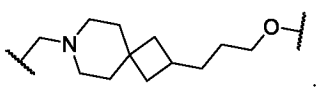
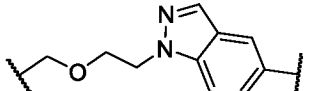
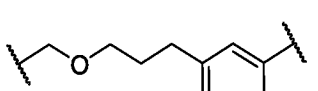
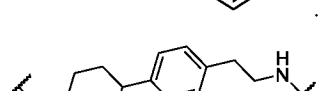
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



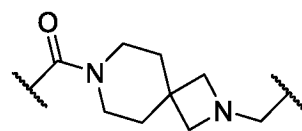
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- 5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- 10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- 15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- 5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- 10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- В некоторых вариантах осуществления L обозначает 
- 15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает 

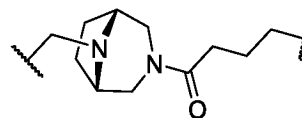
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



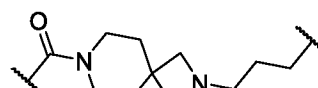
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



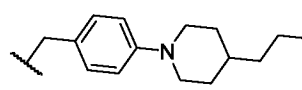
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



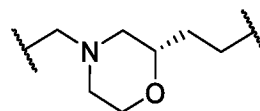
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



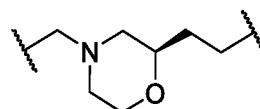
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



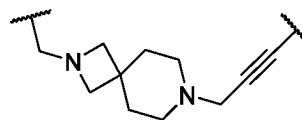
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



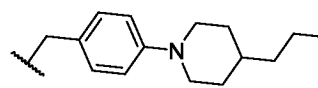
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



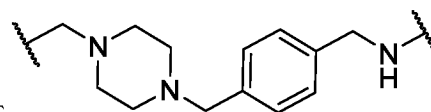
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



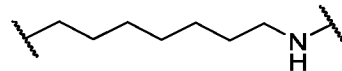
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



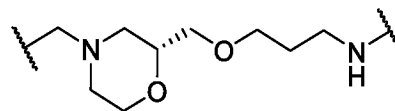
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



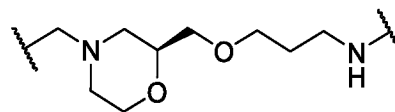
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



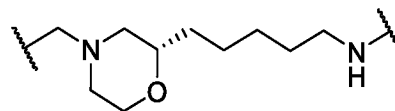
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



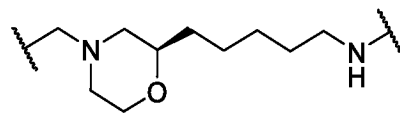
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



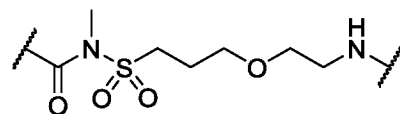
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



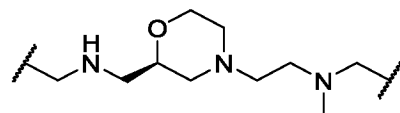
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



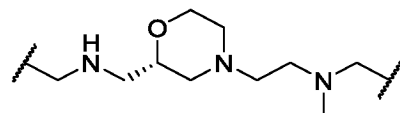
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



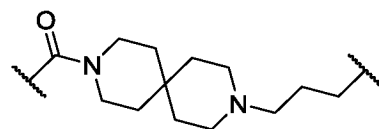
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



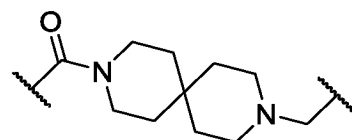
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



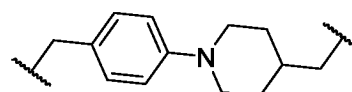
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



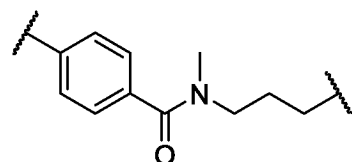
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



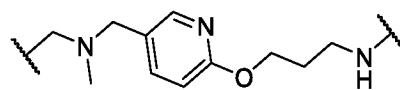
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



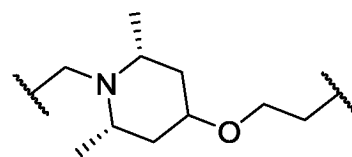
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



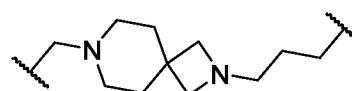
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



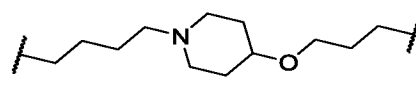
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает



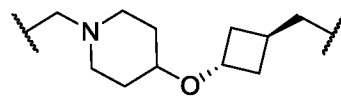
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



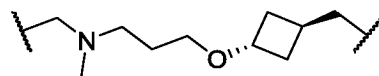
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



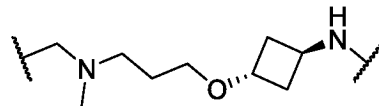
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



В некоторых вариантах осуществления L обозначает



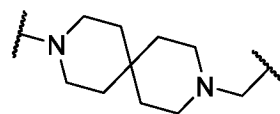
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



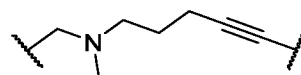
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



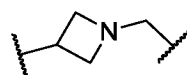
5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



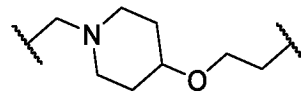
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



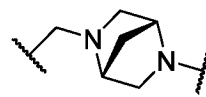
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



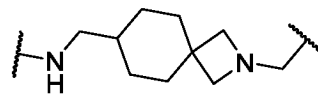
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



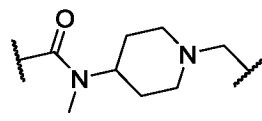
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



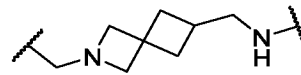
10 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



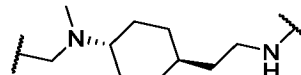
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



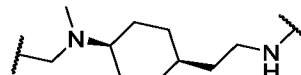
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



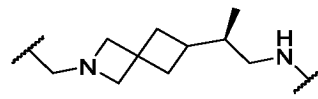
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



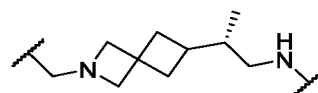
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



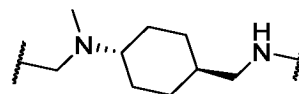
15 В некоторых вариантах осуществления L обозначает



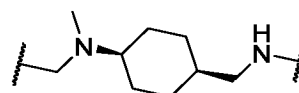
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



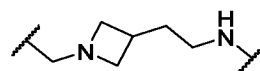
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



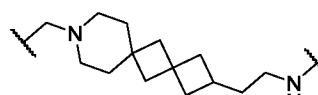
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



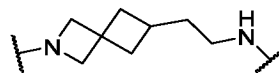
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает

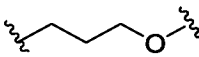


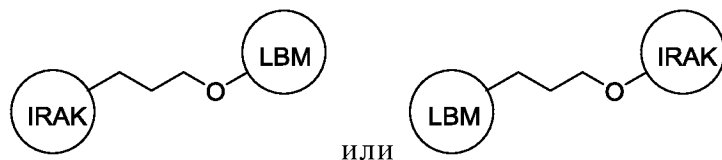
В некоторых вариантах осуществления L обозначает



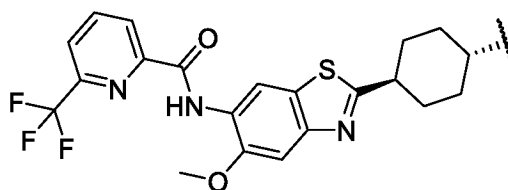
В некоторых вариантах осуществления L выбран из значений, указанных в приведенной ниже Таблице 1.

Без наложения ограничений схемой присоединения L к IRAK и LBM,

10 например, если L обозначает , может являться



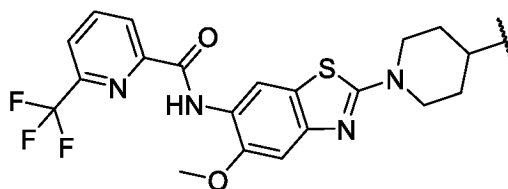
В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



тех, в которых IRAK обозначает , LBM

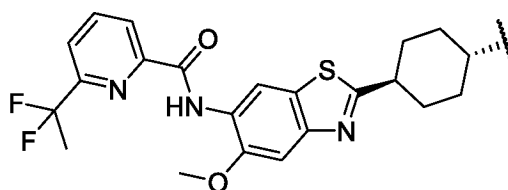
15 представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



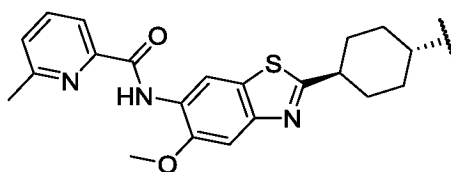
тех, в которых IRAK обозначает , LBM
представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из
указанных в приведенной ниже Таблице В.

5 В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в
настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



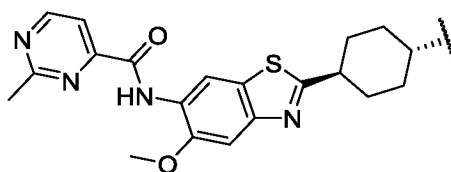
тех, в которых IRAK обозначает , LBM
представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из
указанных в приведенной ниже Таблице В.

10 В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в
настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



тех, в которых IRAK обозначает , LBM
представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из
указанных в приведенной ниже Таблице В.

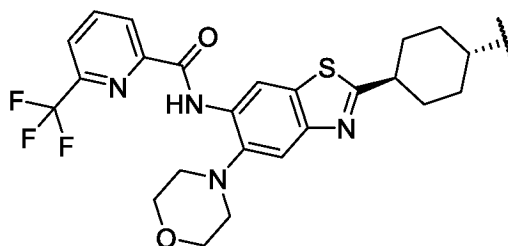
15 В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в
настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



тех, в которых IRAK обозначает , LBM
представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из
указанных в приведенной ниже Таблице В.

20

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из

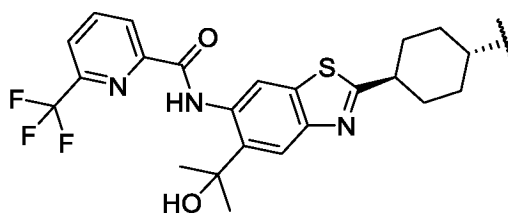


тех, в которых IRAK обозначает

, LBM

представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из

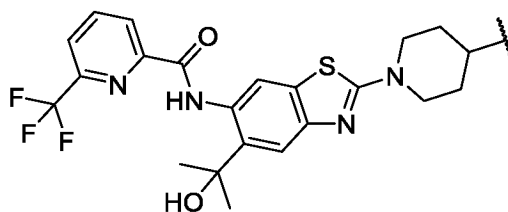


тех, в которых IRAK обозначает

, LBM

представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из

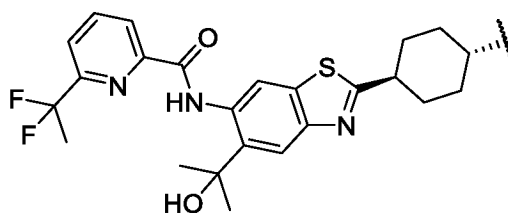


тех, в которых IRAK обозначает

, LBM

представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из

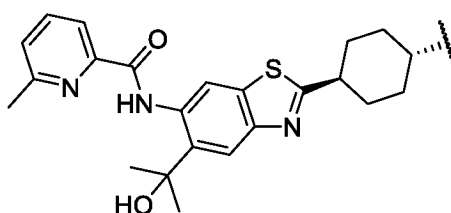


тех, в которых IRAK обозначает

, LBM

представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

- 5 В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из

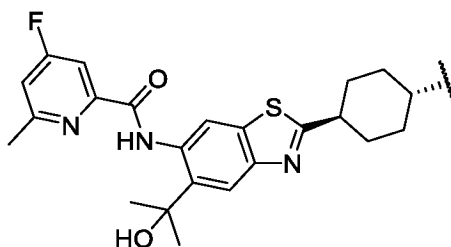


тех, в которых IRAK обозначает

, LBM

представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

- 10 В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из

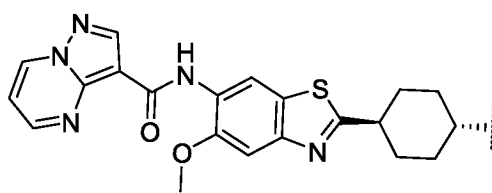


тех, в которых IRAK обозначает

, LBM

- 15 представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



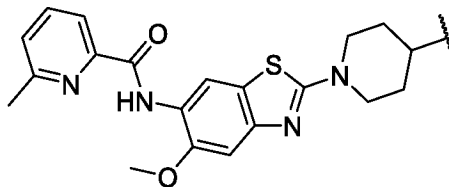
тех, в которых IRAK обозначает

, LBM

- 20 представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной

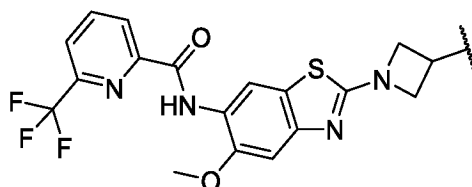
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



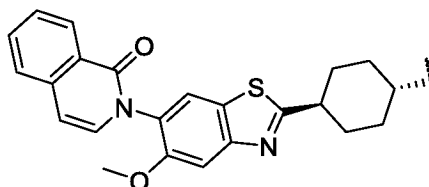
5 тех, в которых IRAK обозначает , LBM
представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из
указанных в приведенной ниже Таблице В.

10 В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в
настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



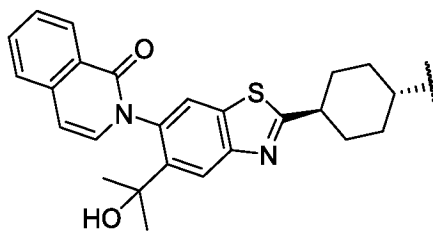
тех, в которых IRAK обозначает , LBM
представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из
указанных в приведенной ниже Таблице В.

15 В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в
настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



тех, в которых IRAK обозначает , LBM
представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из
20 указанных в приведенной ниже Таблице В.

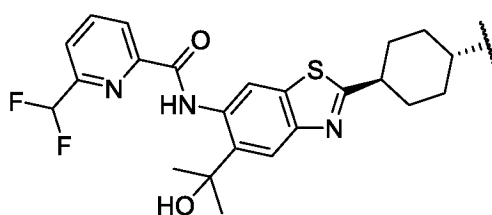
В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



тех, в которых IRAK обозначает , LBM

представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

5 В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из

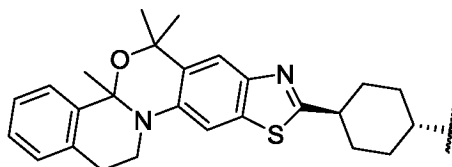


тех, в которых IRAK обозначает , LBM

представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

10

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из

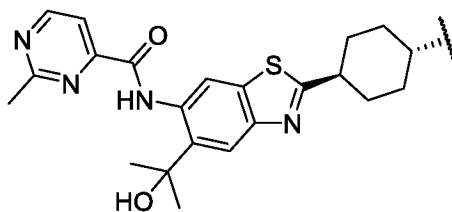


тех, в которых IRAK обозначает , LBM

представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

15

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



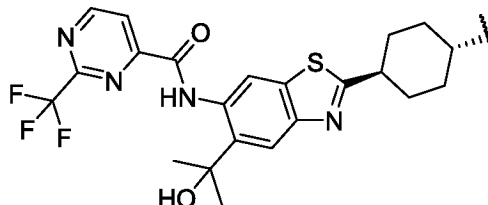
тех, в которых IRAK обозначает , LBM

представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной

20

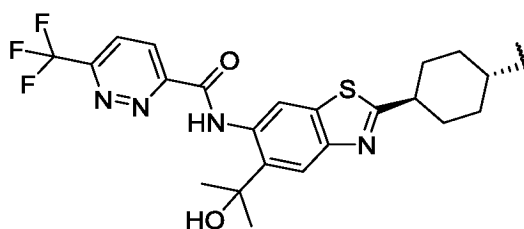
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



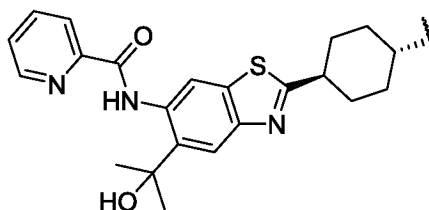
5 тех, в которых IRAK обозначает _____, LBM _____
представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из
указанных в приведенной ниже Таблице В.

10 В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в
настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



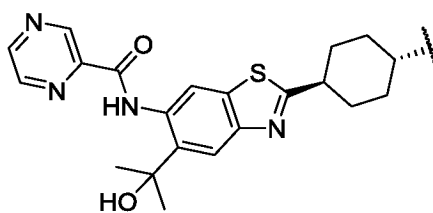
тех, в которых IRAK обозначает _____, LBM _____
представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из
указанных в приведенной ниже Таблице В.

15 В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в
настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



тех, в которых IRAK обозначает _____, LBM _____
представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной
ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из
указанных в приведенной ниже Таблице В.

20 В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в
настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из

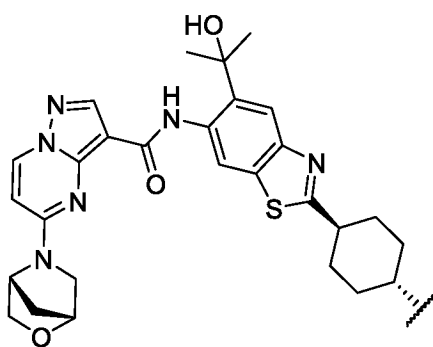


тех, в которых IRAK обозначает

, LBM

представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице В.

- 5 В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из



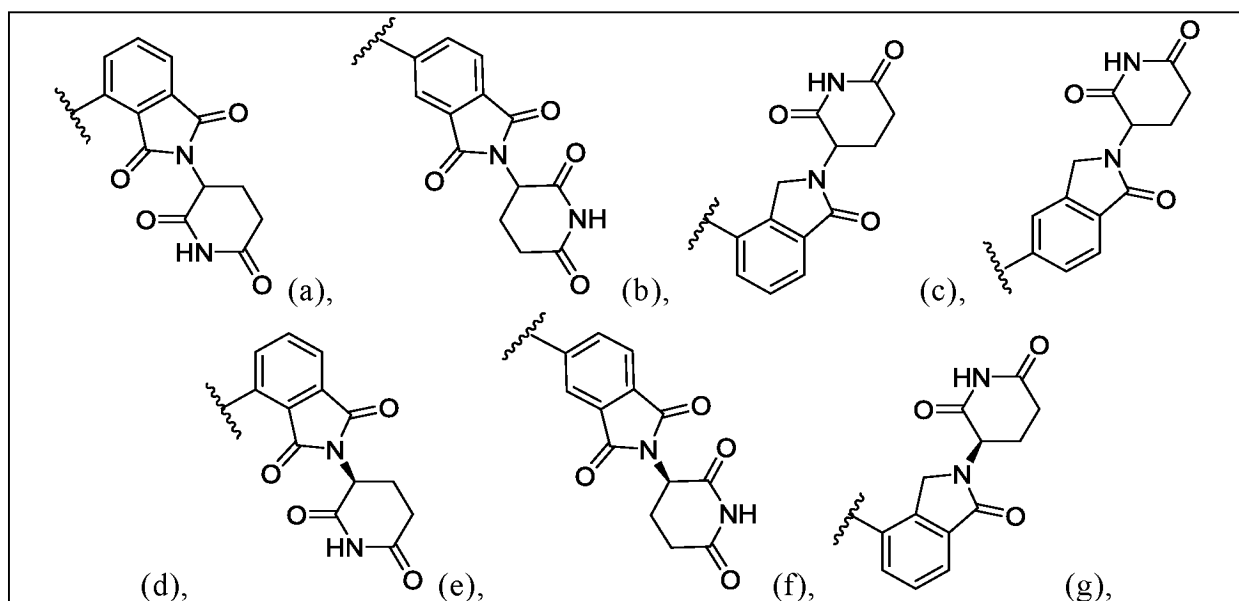
тех, в которых IRAK обозначает

, LBM

представляет собой любой фрагмент, выбранный из указанных в приведенной ниже Таблице А, и L представляет собой любой фрагмент, выбранный из

- 10 указанных в приведенной ниже Таблице В.

Таблица А. Примеры ЕЗ-лигаз (LBM)



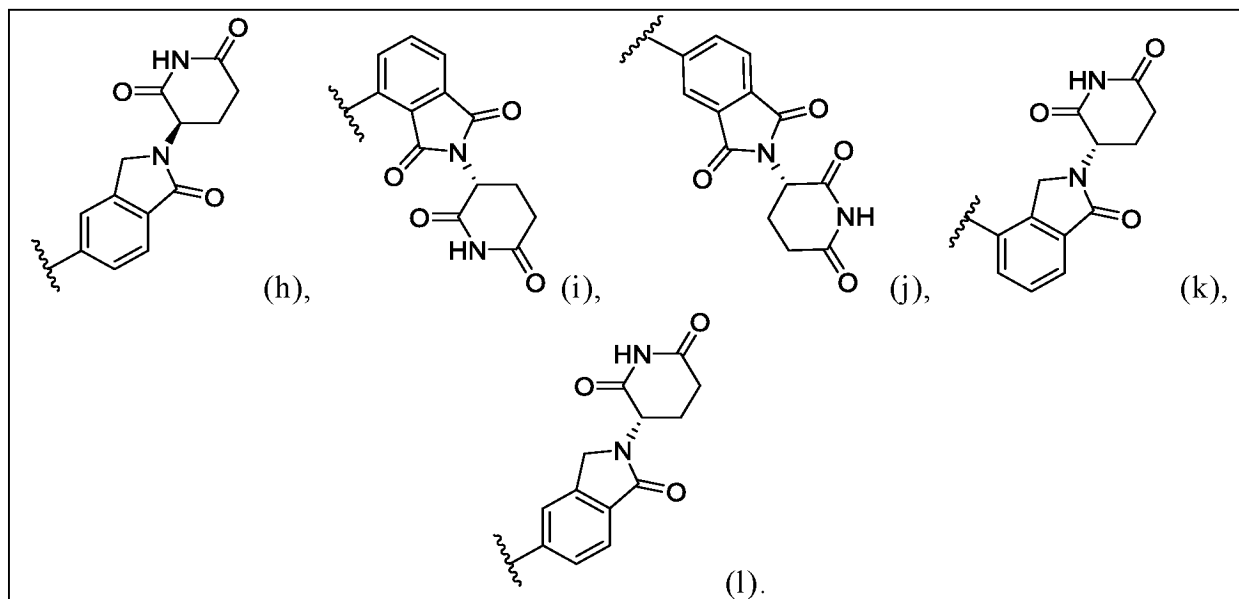
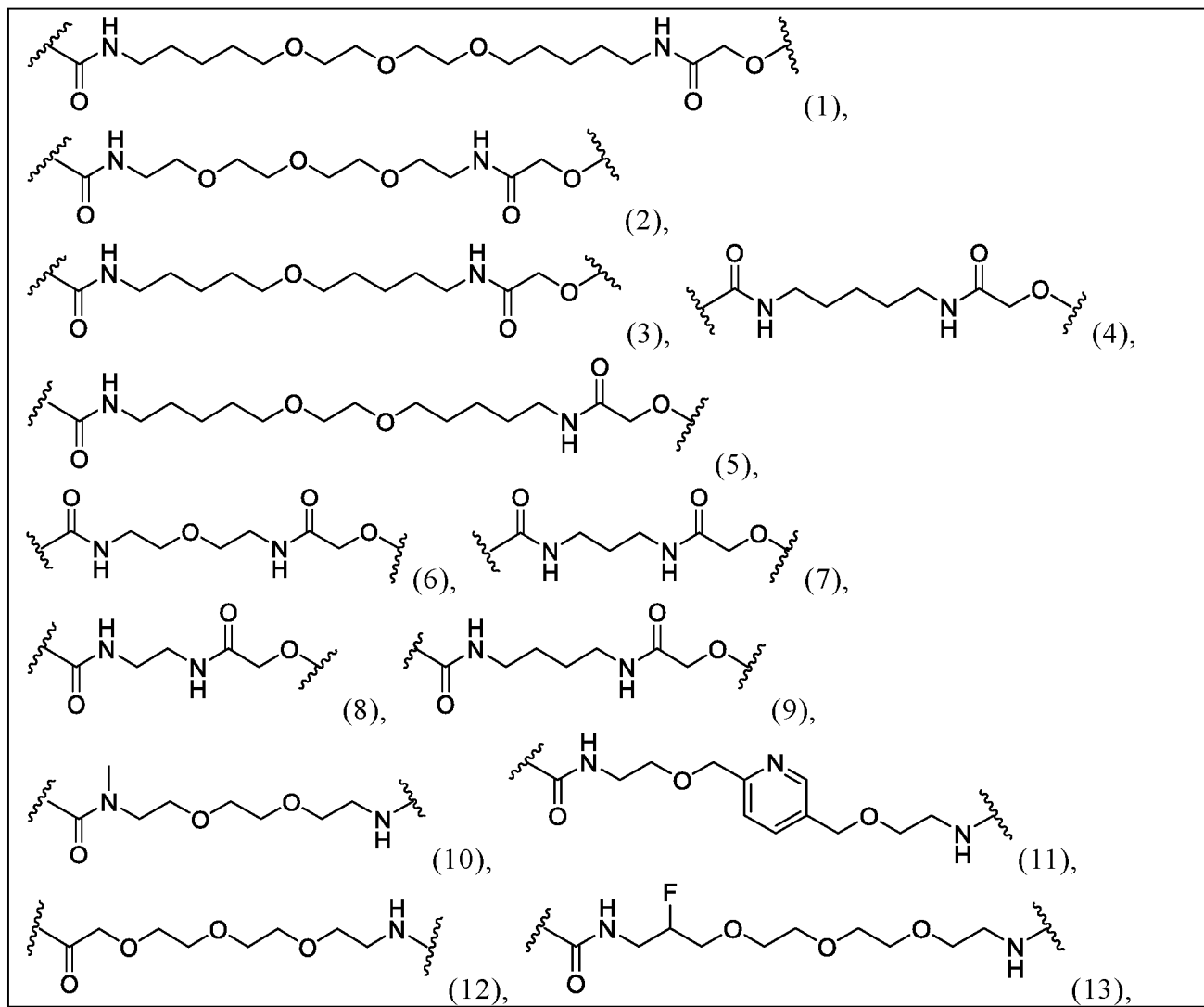
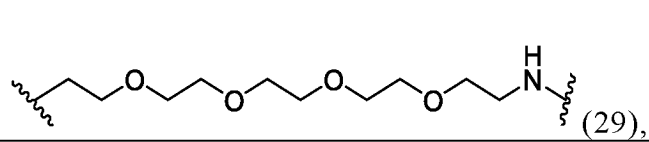
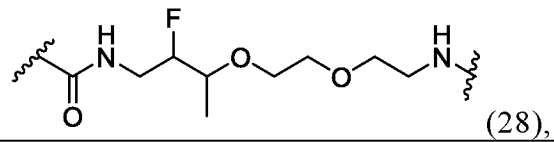
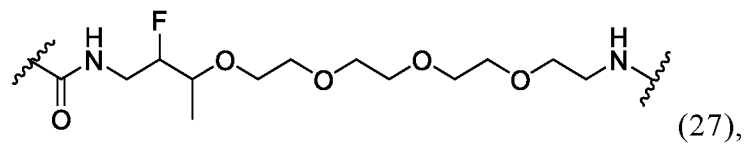
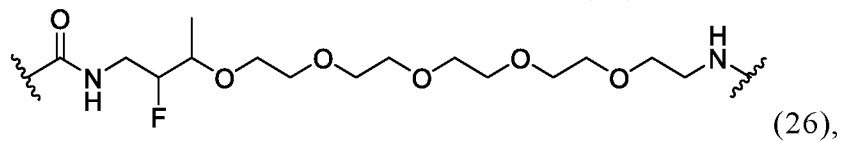
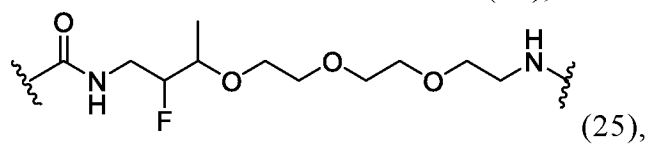
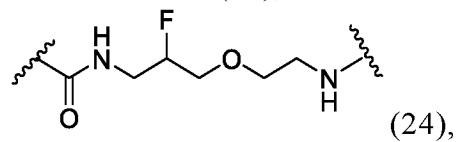
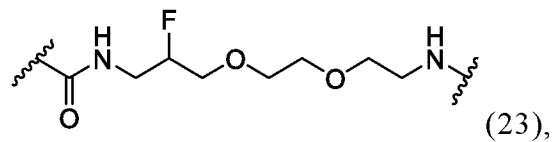
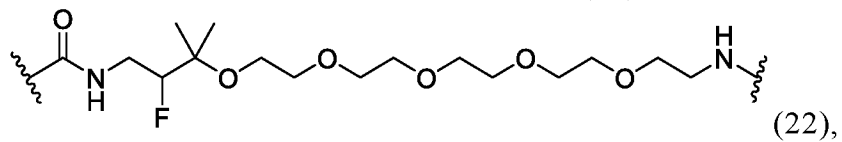
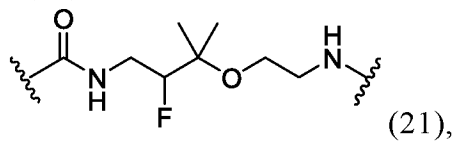
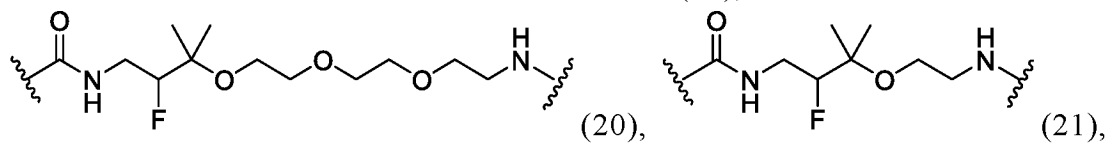
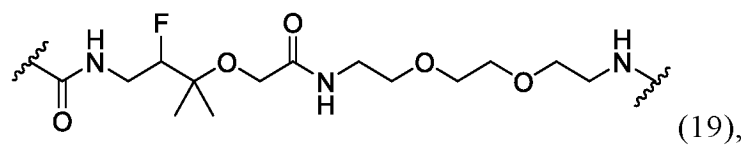
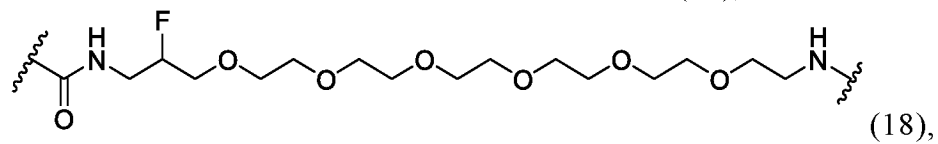
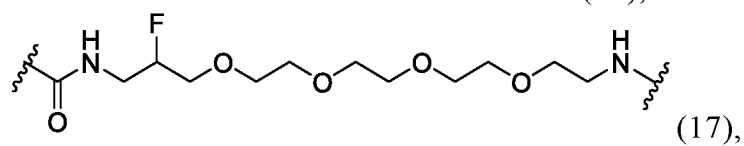
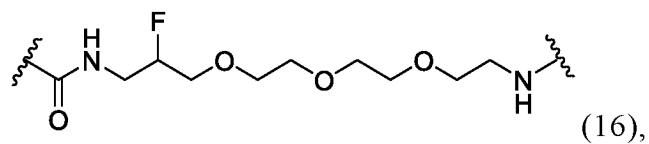
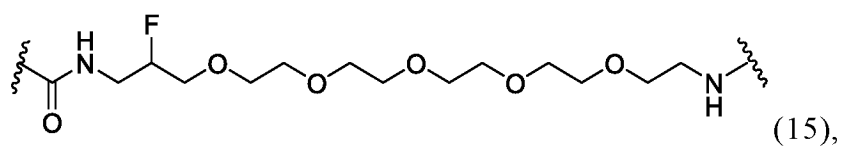
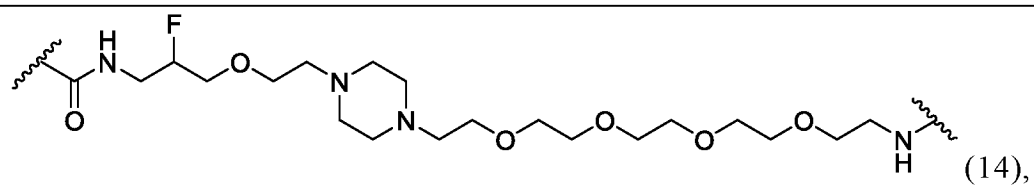
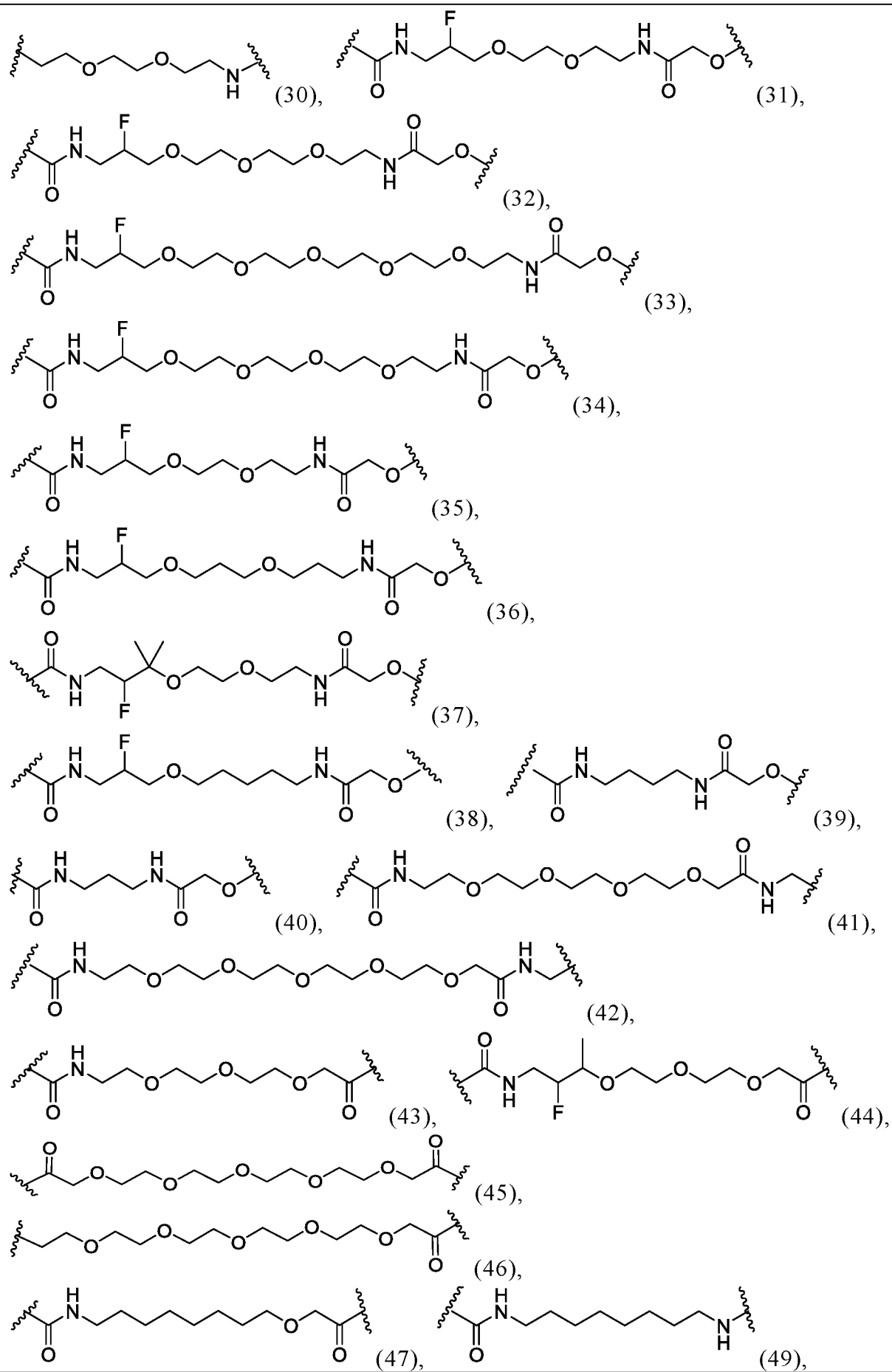
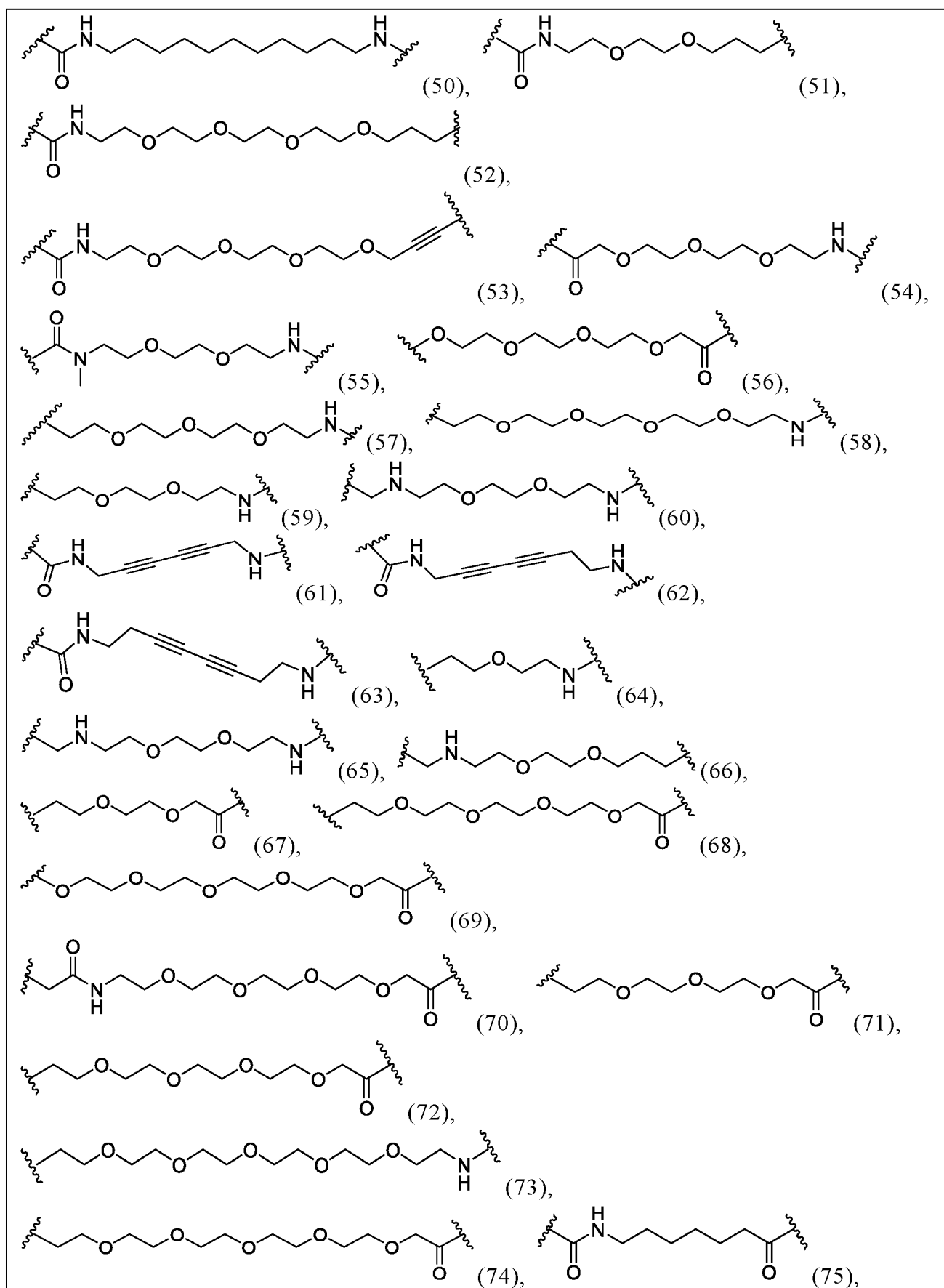


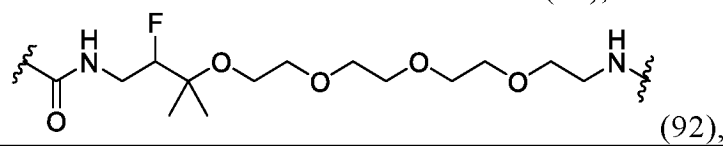
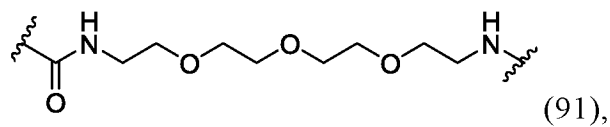
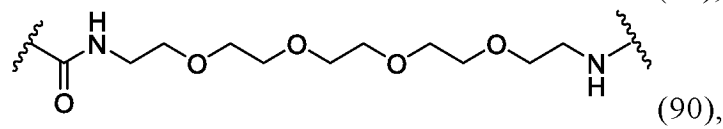
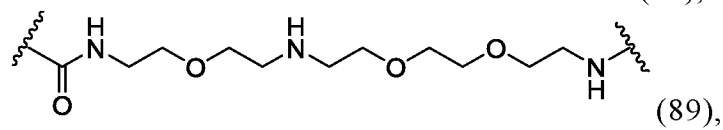
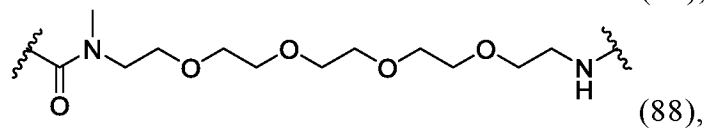
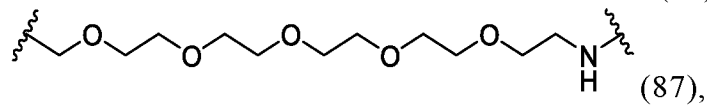
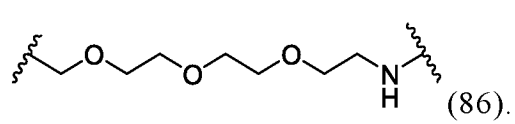
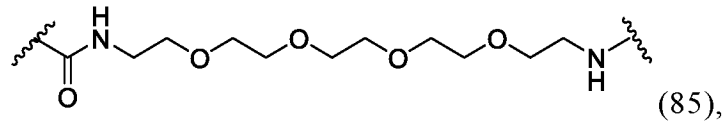
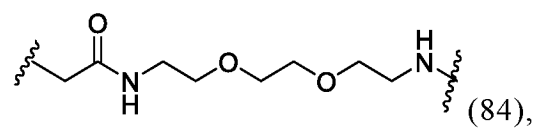
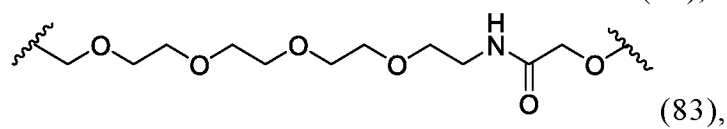
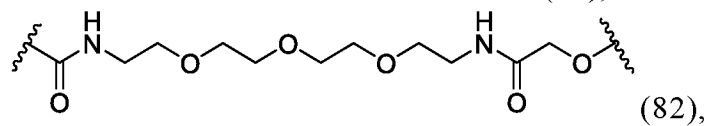
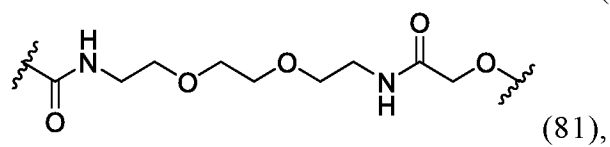
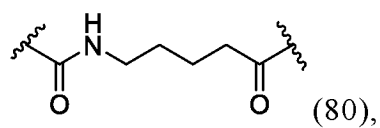
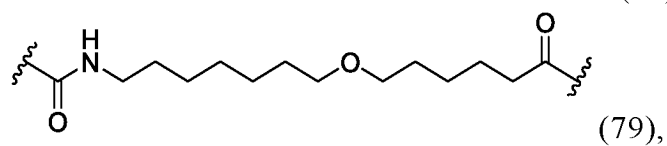
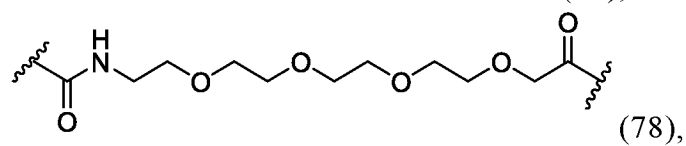
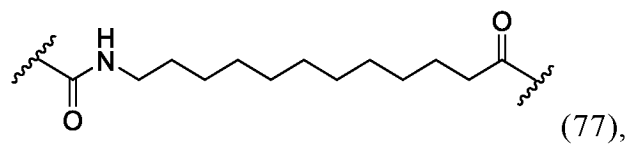
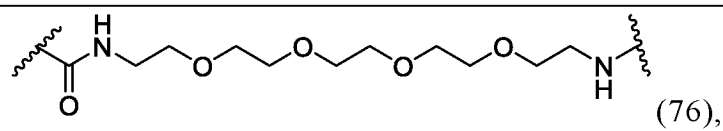
Таблица В. Примеры мостиков (L)

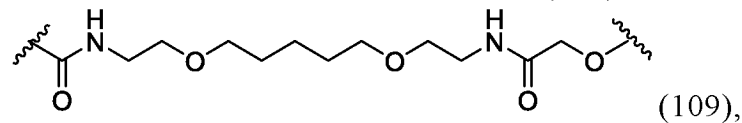
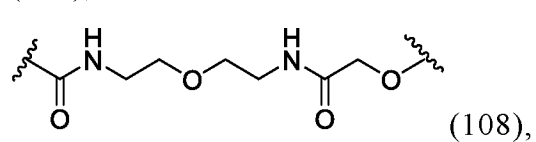
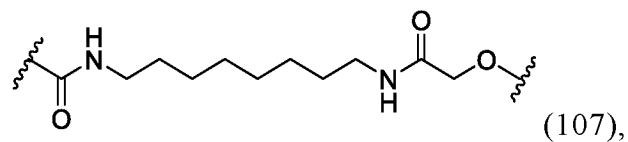
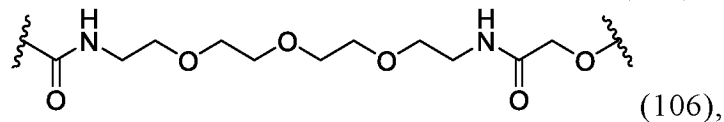
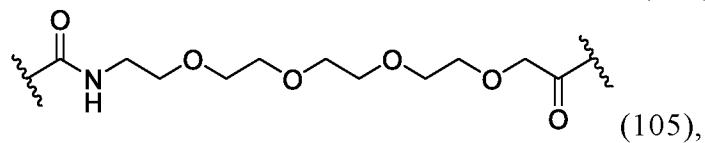
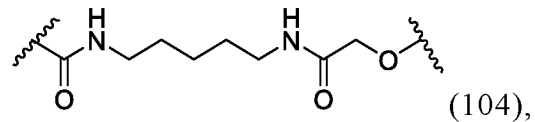
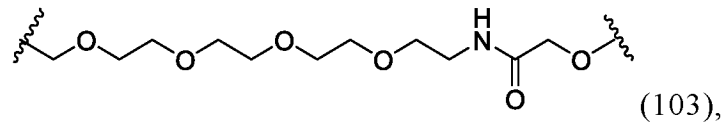
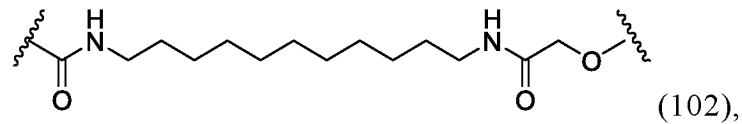
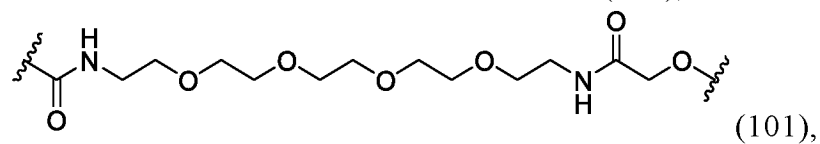
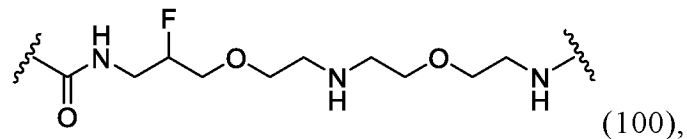
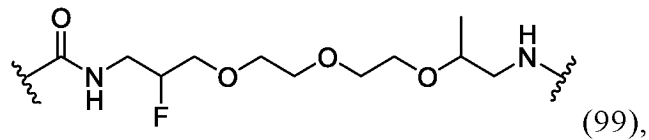
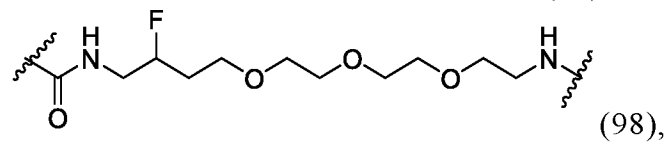
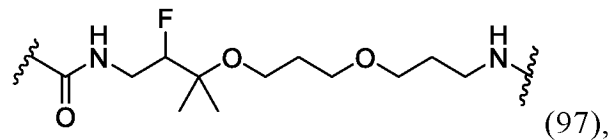
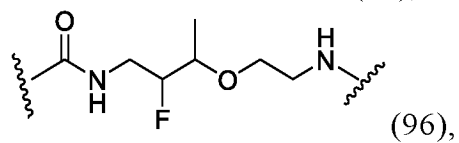
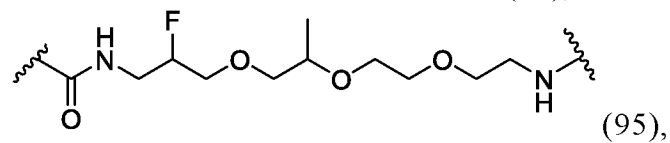
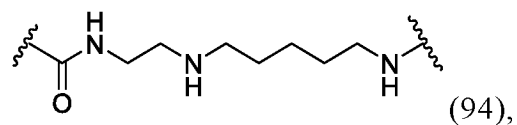
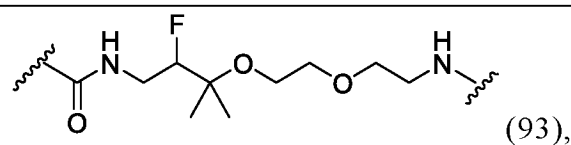


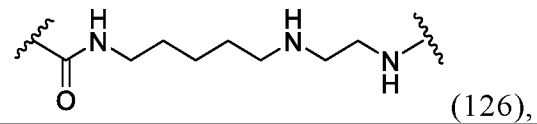
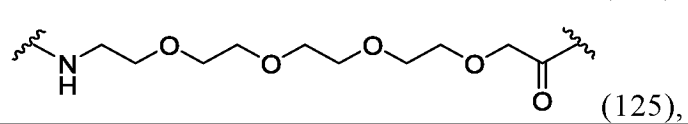
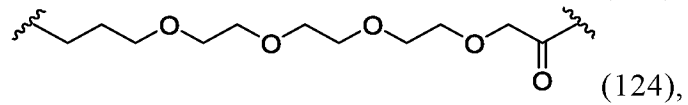
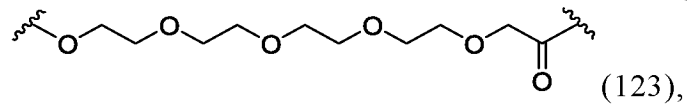
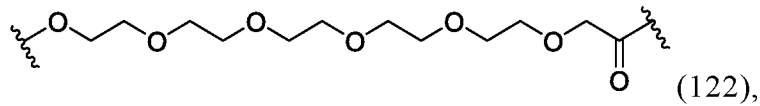
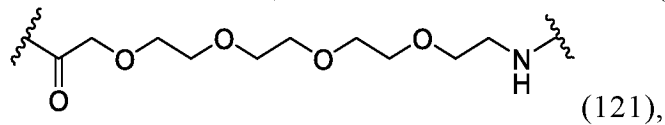
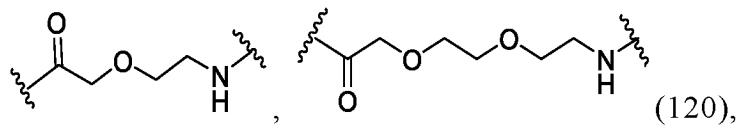
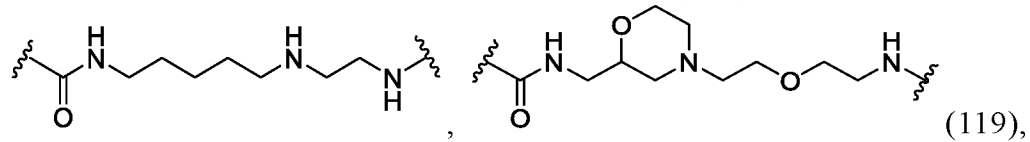
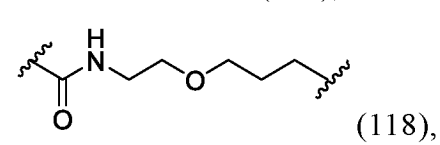
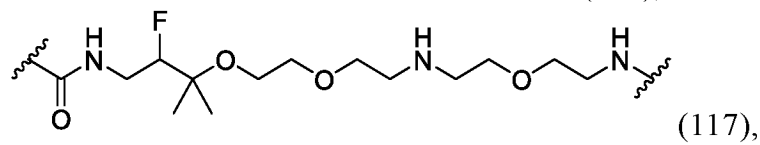
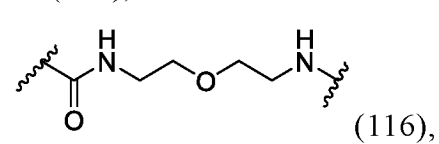
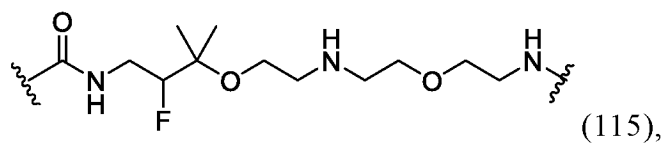
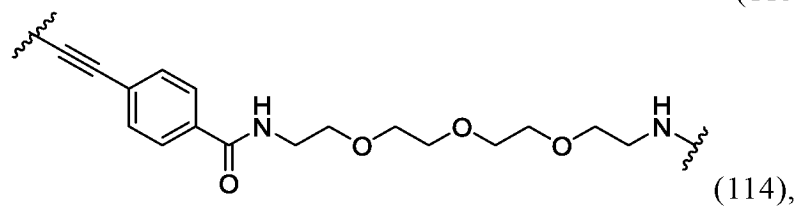
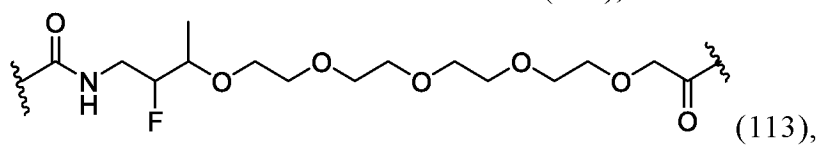
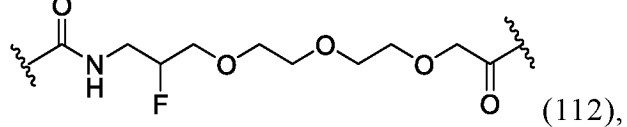
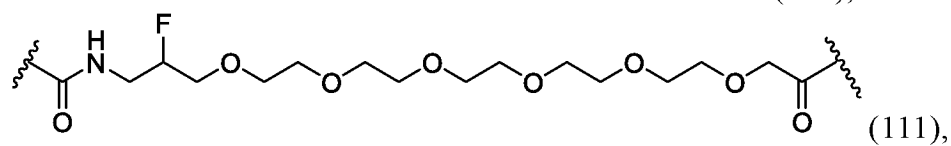
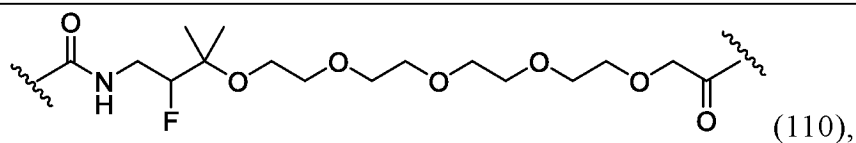


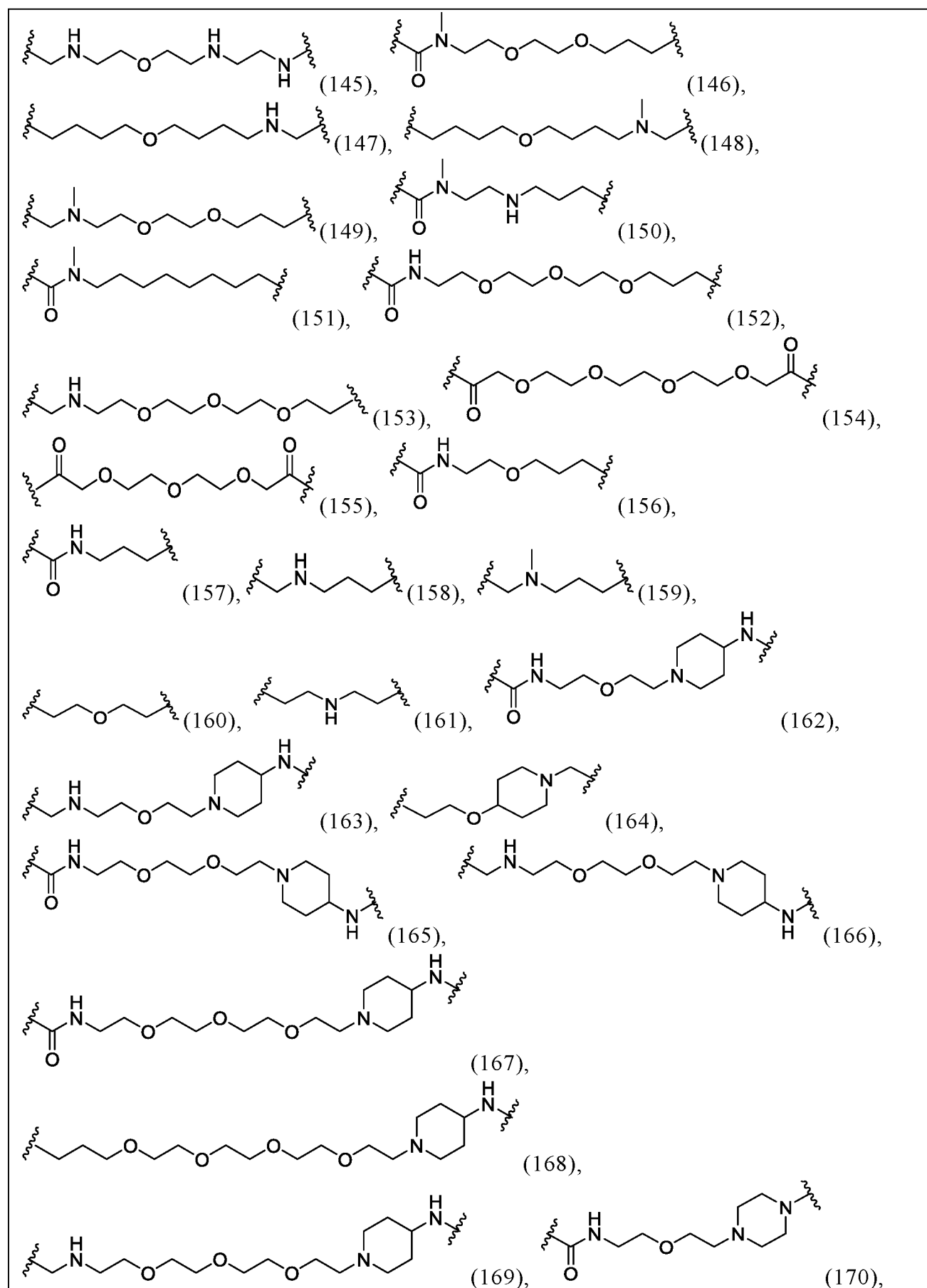


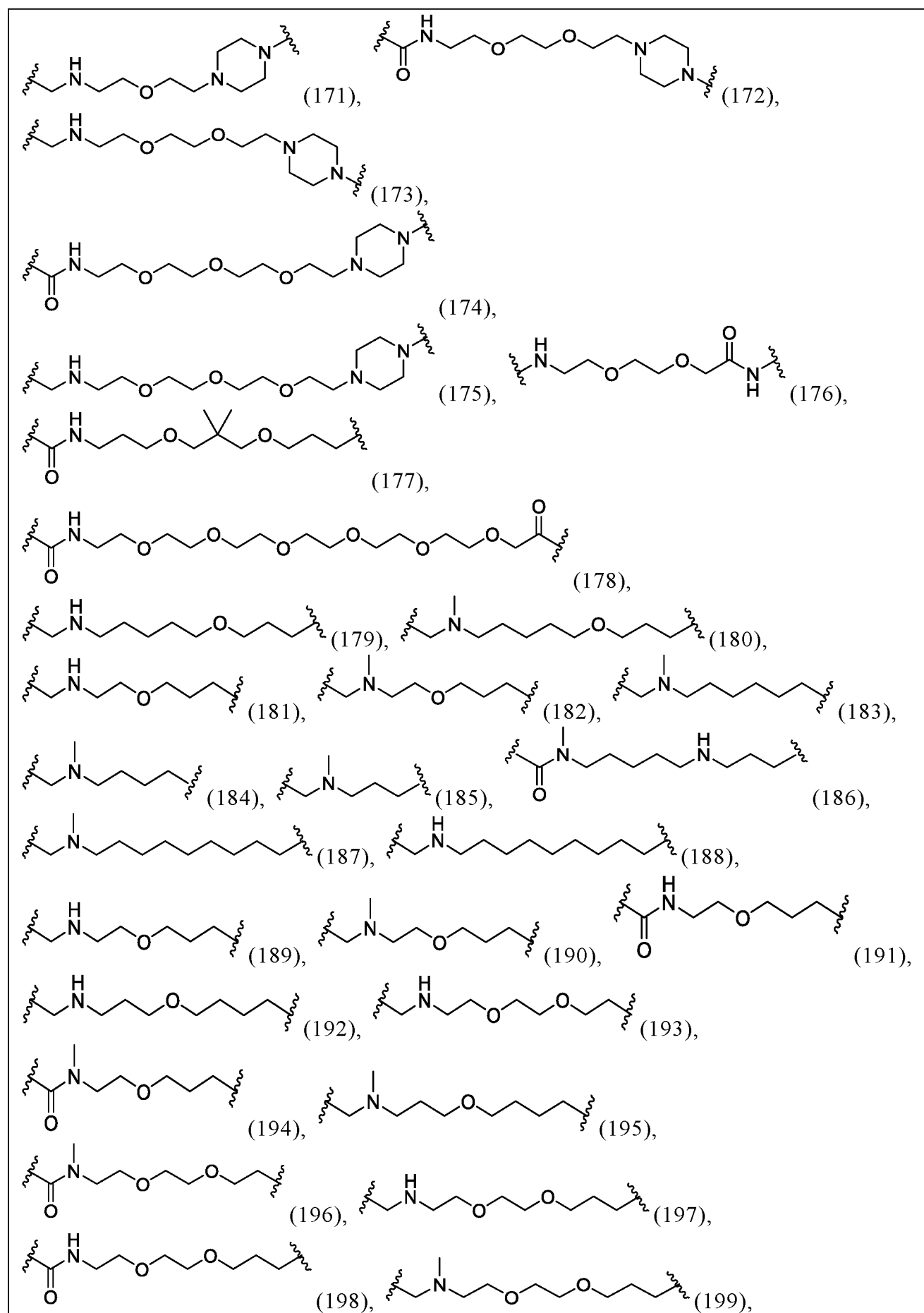


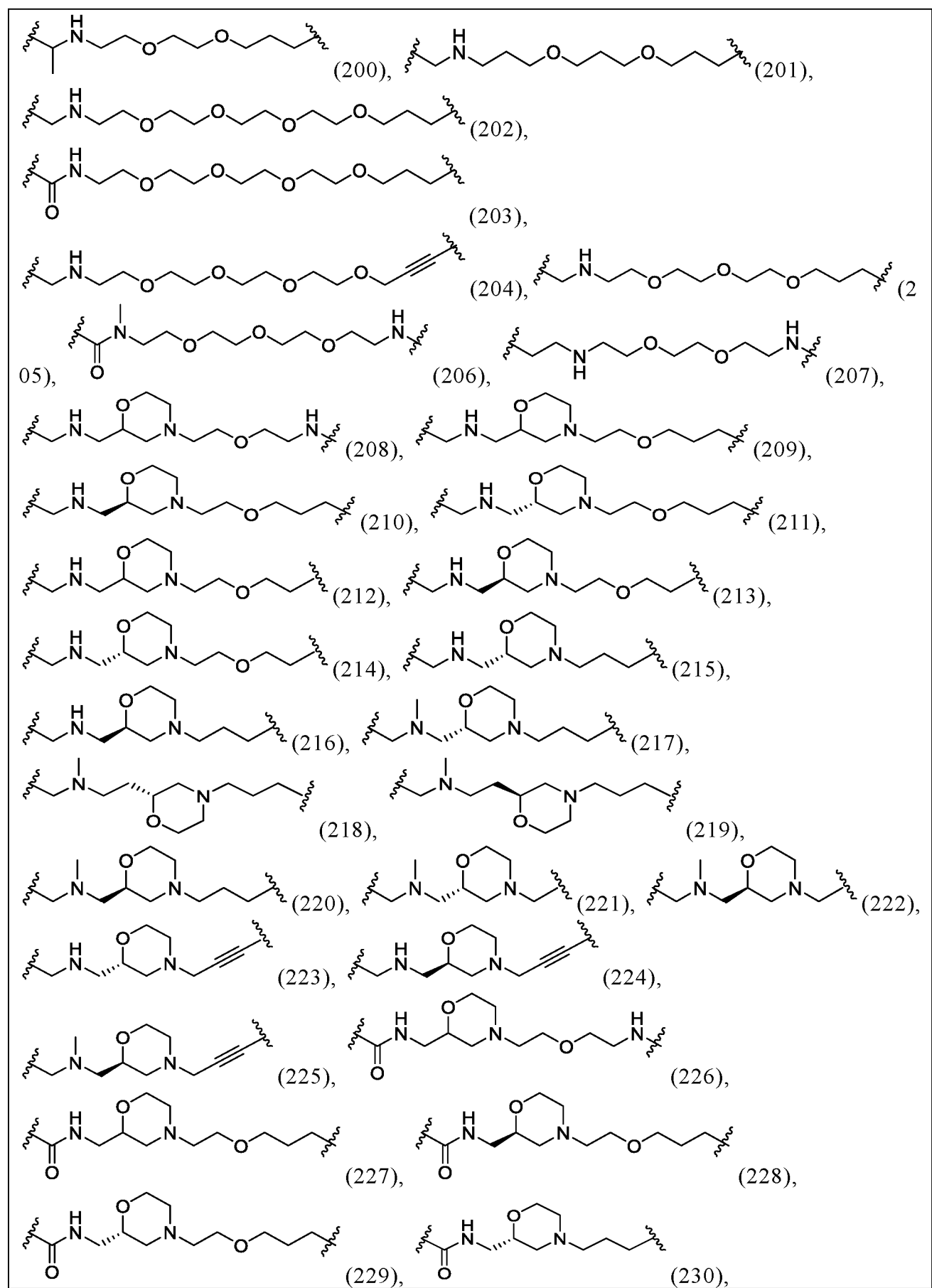


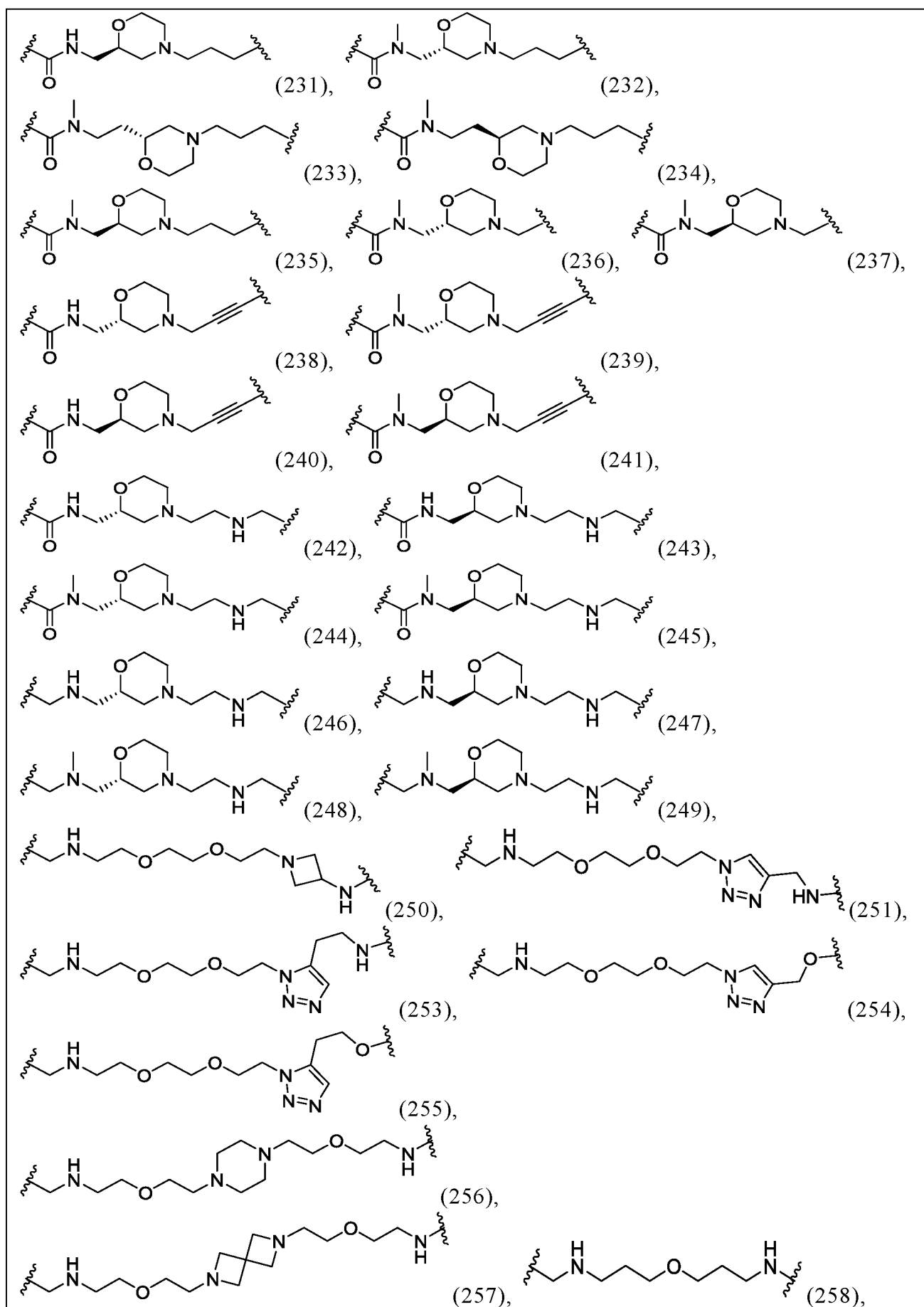


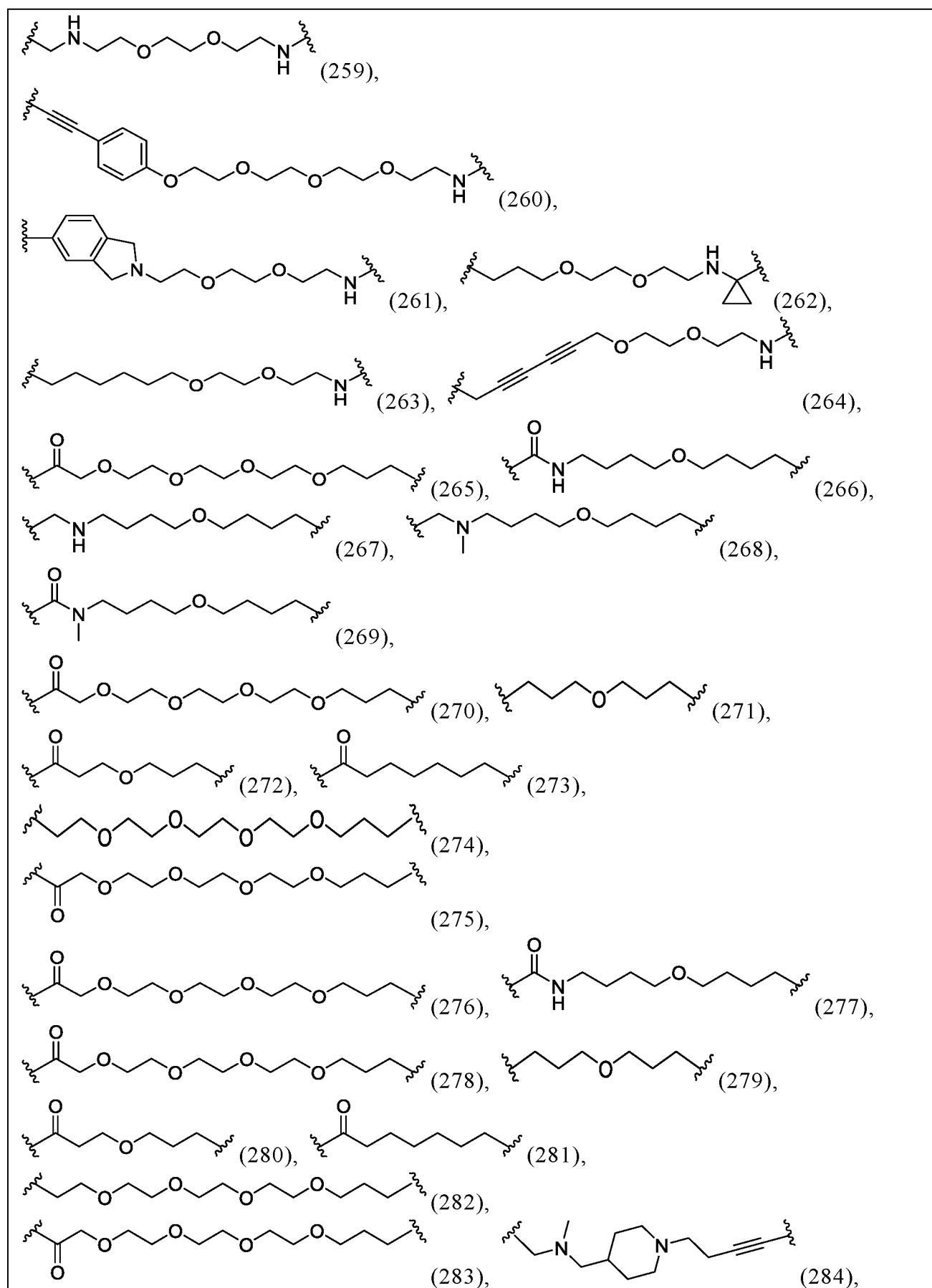


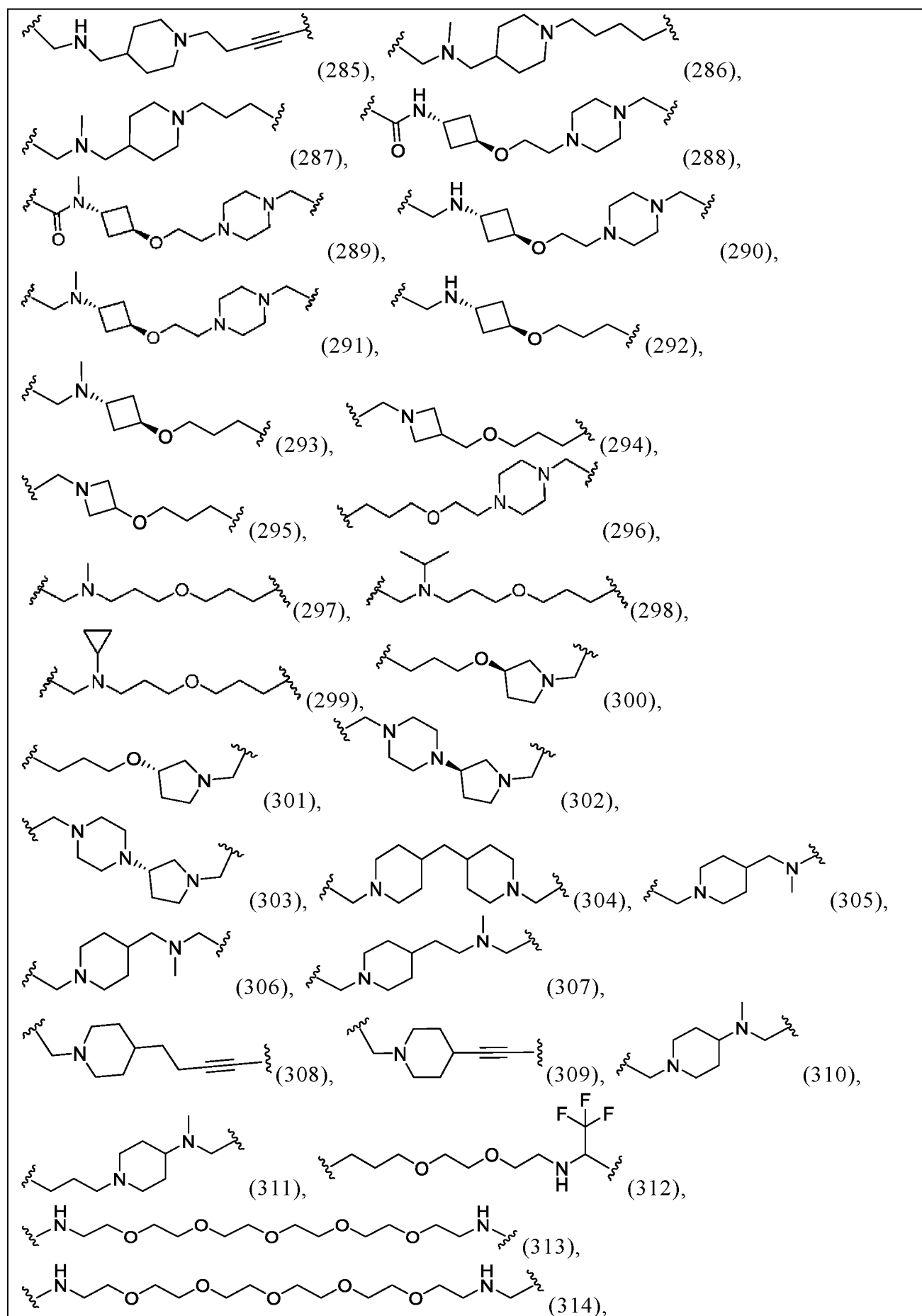


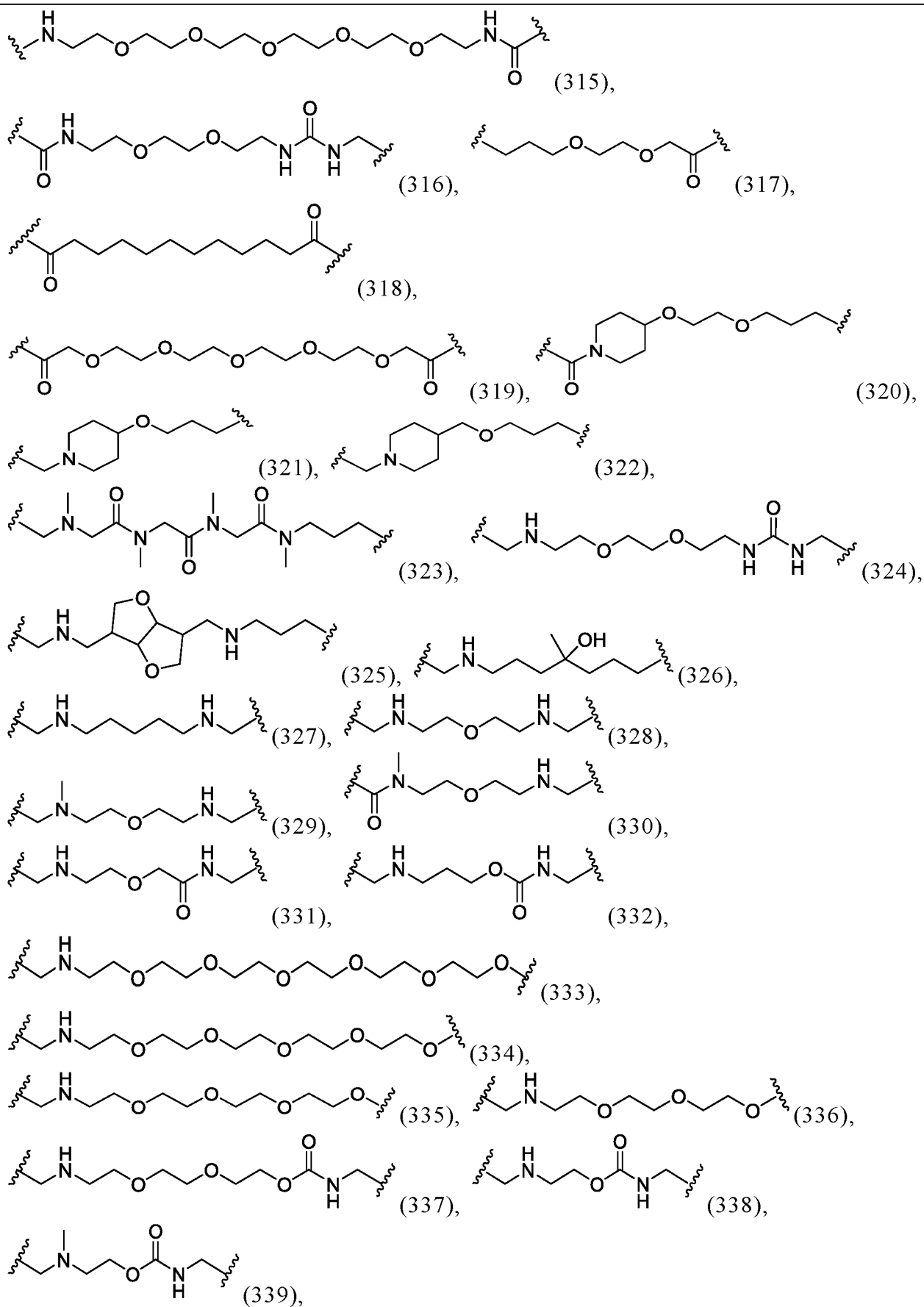


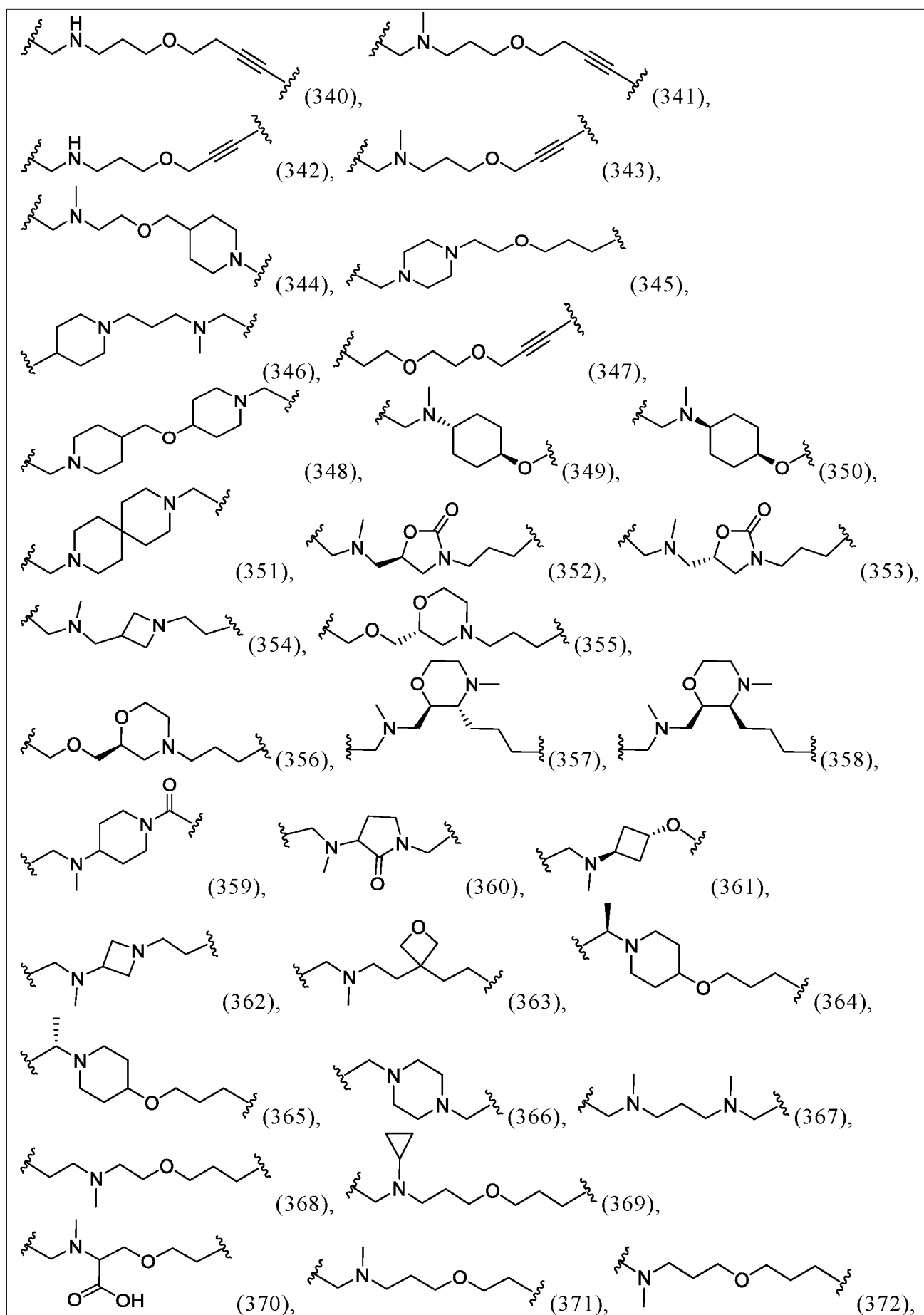


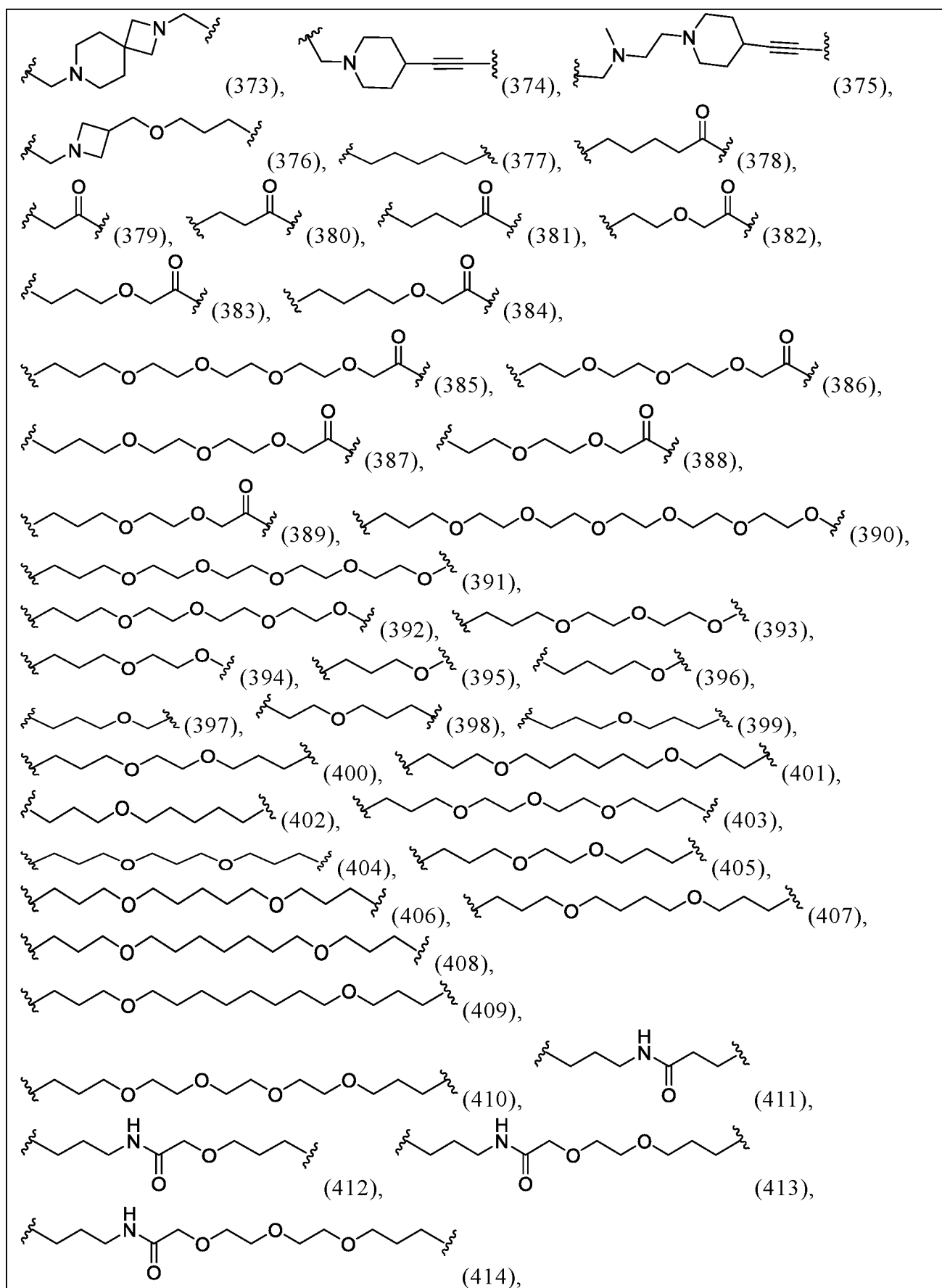


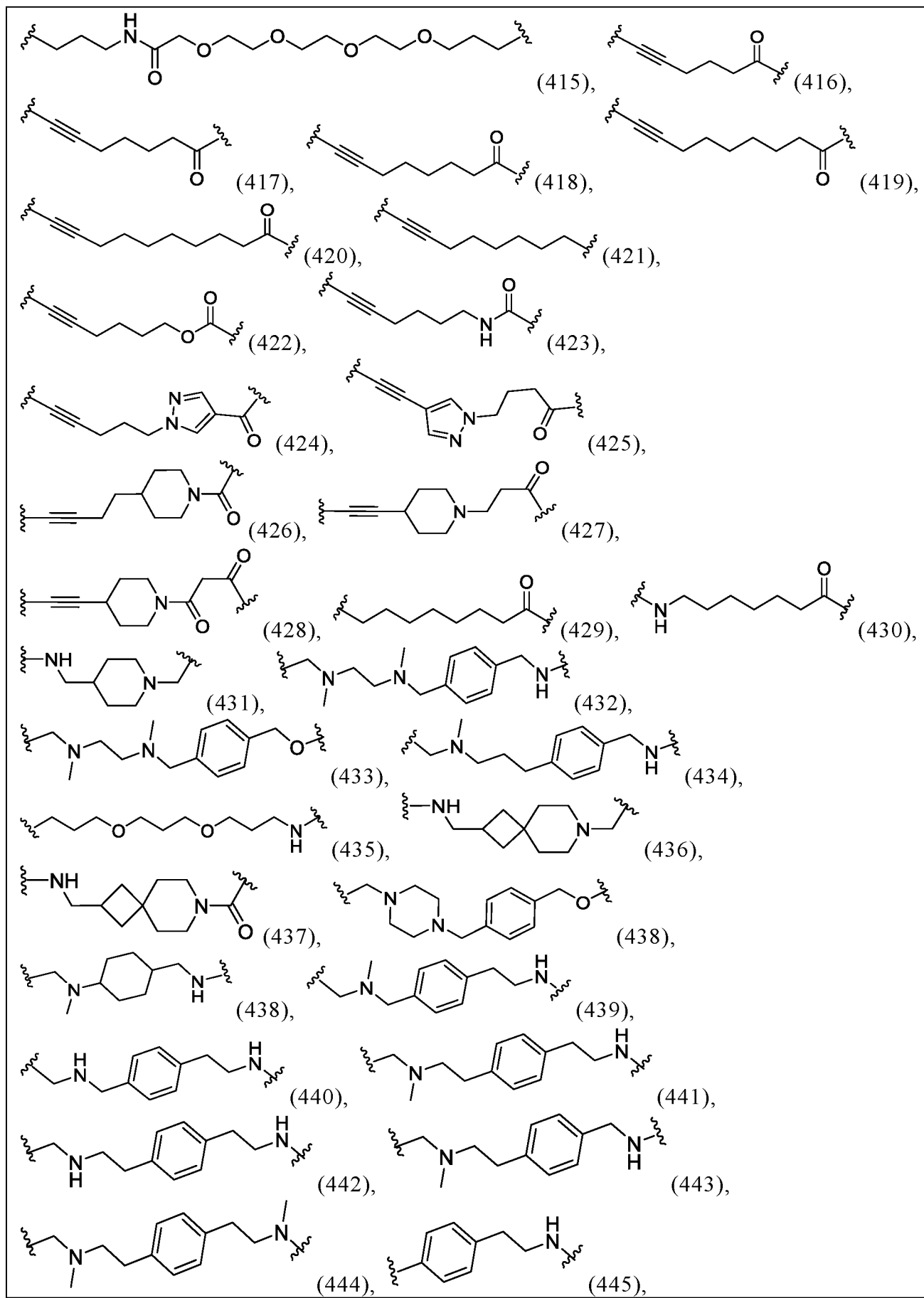


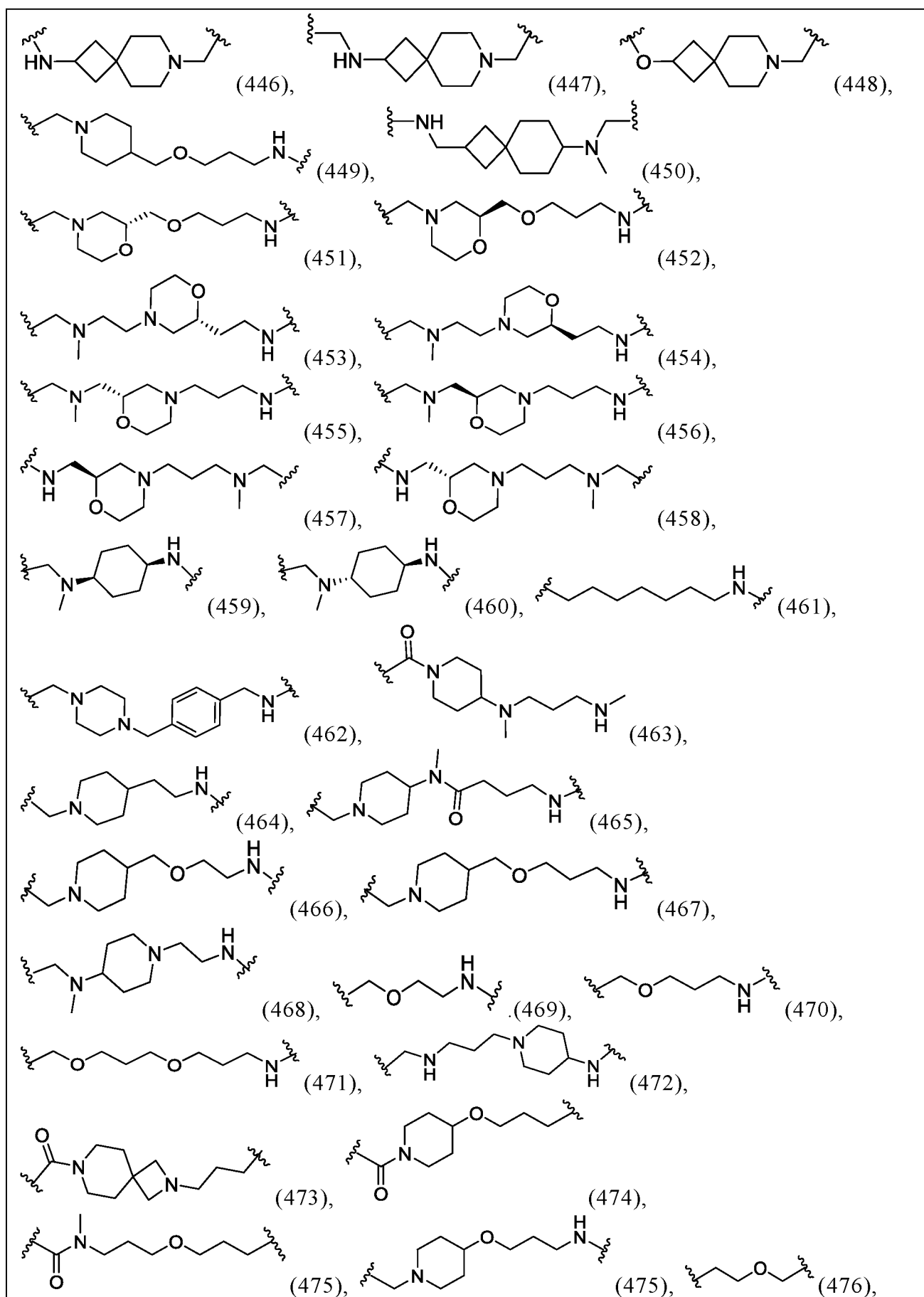


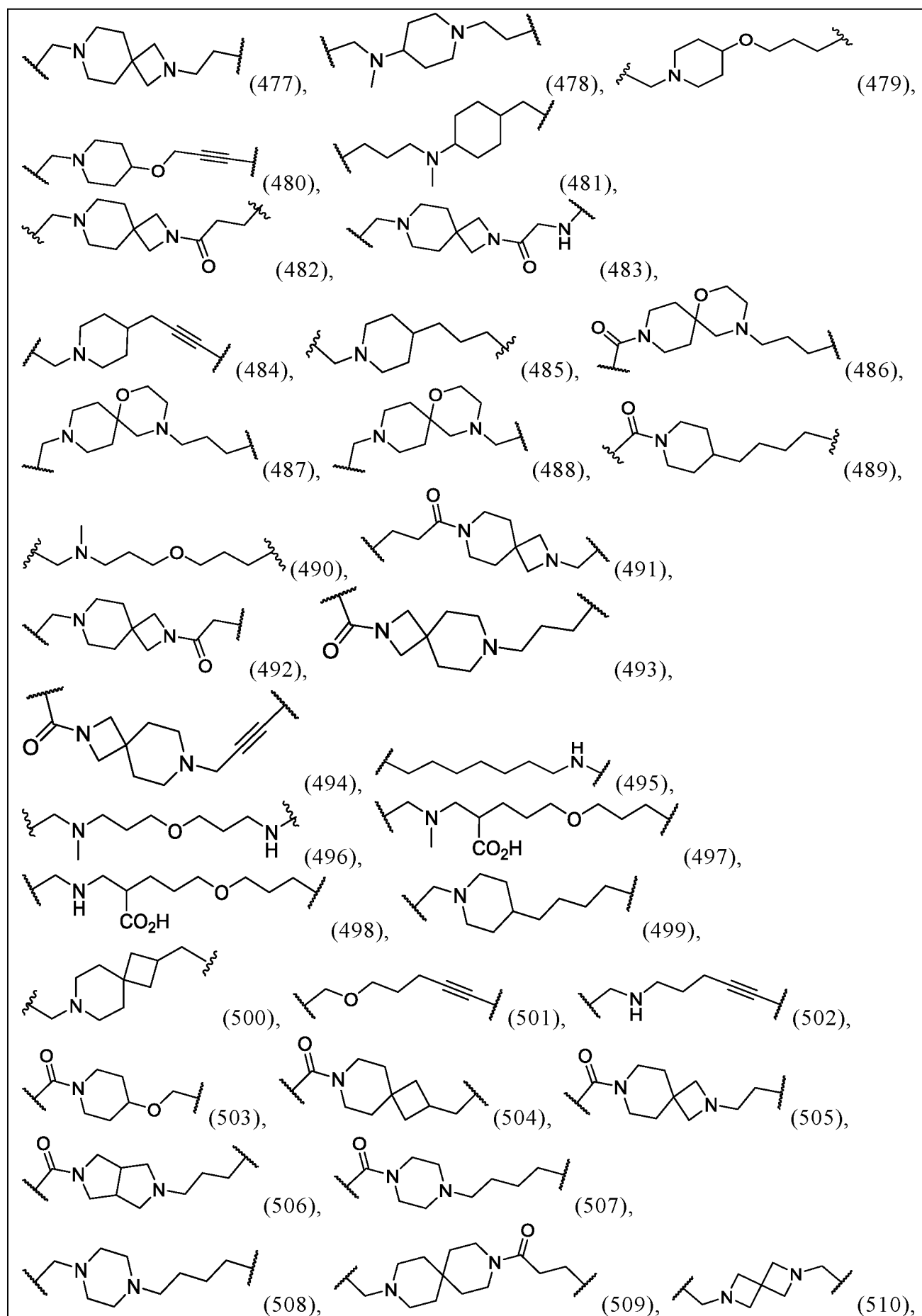


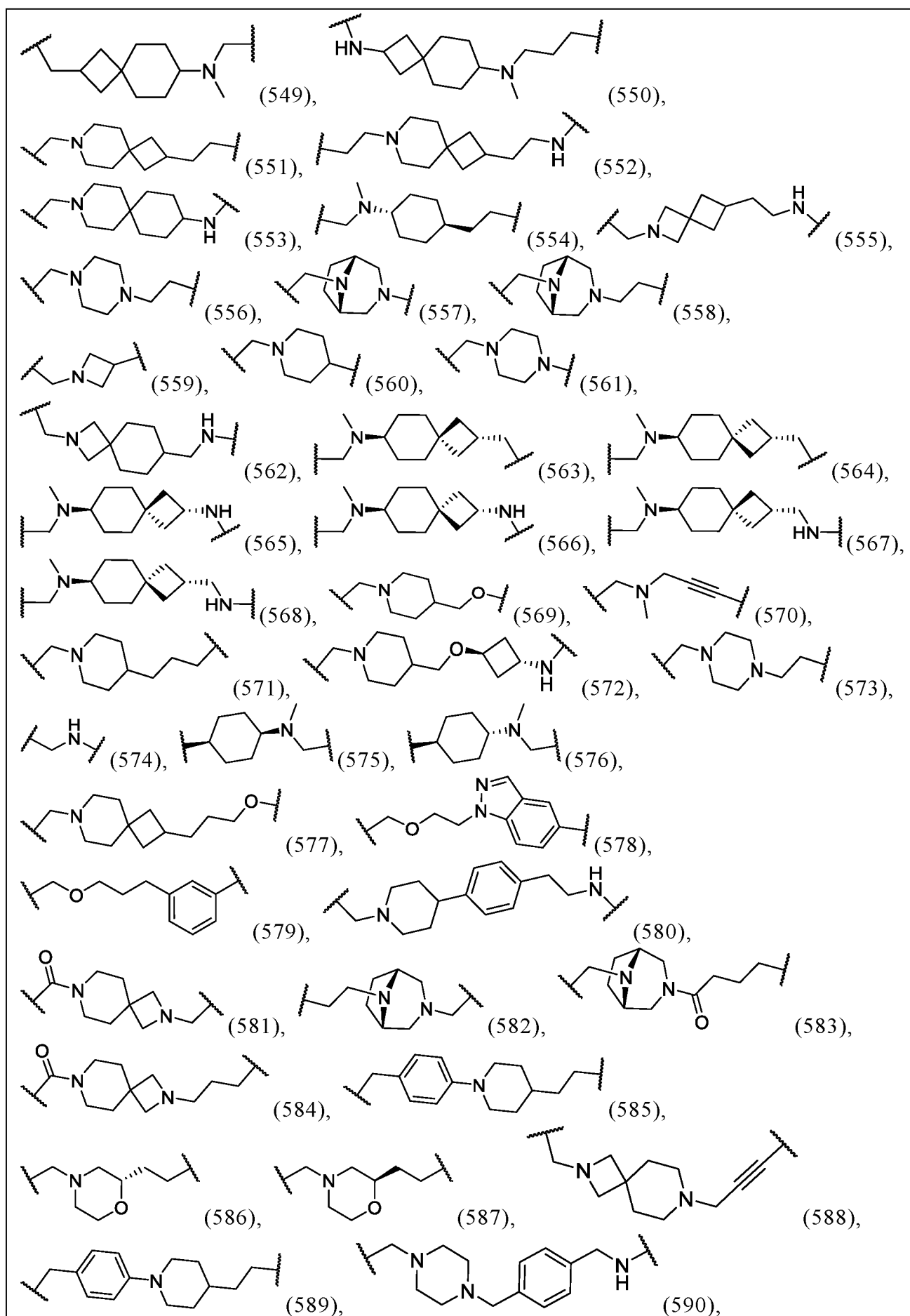


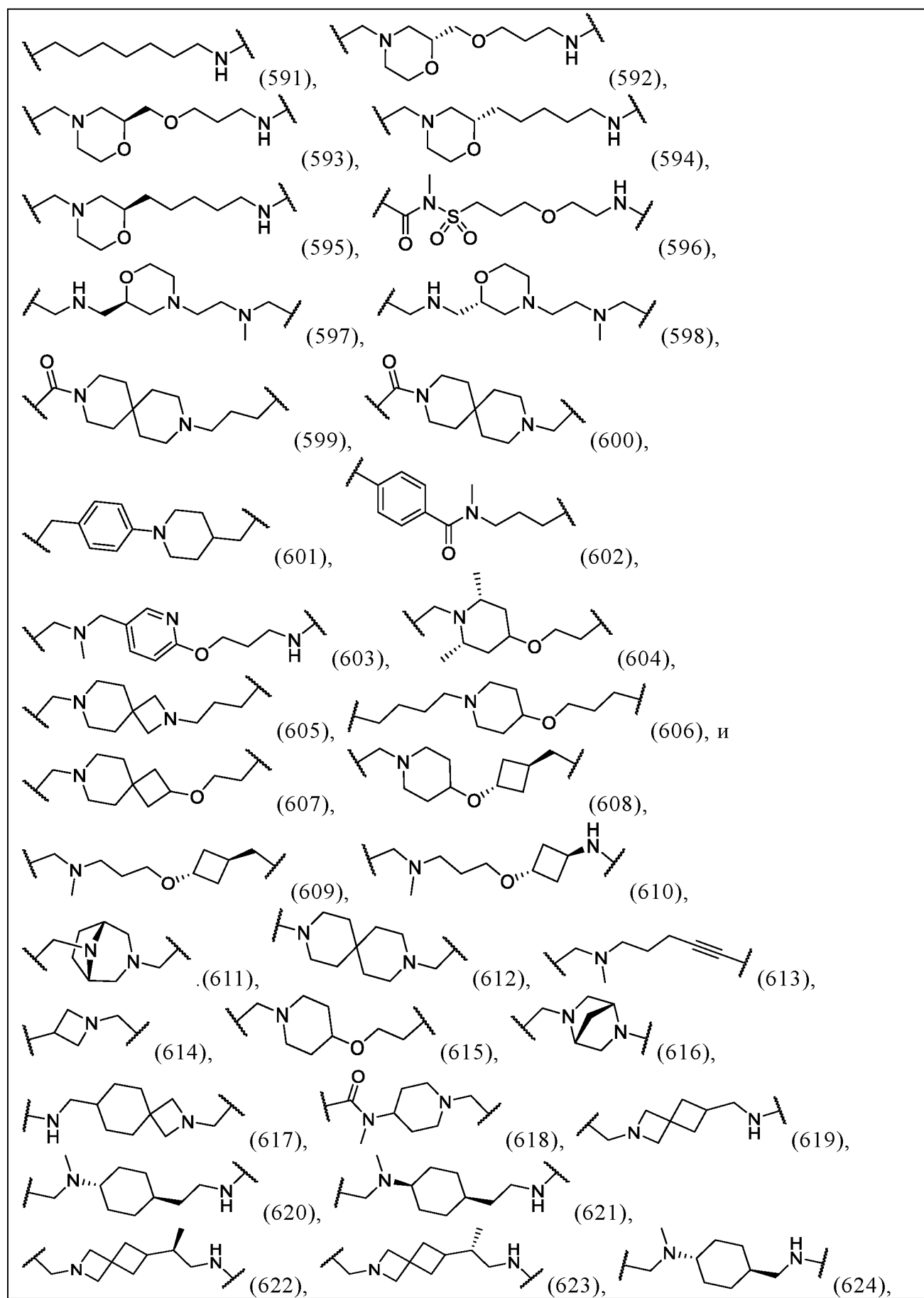


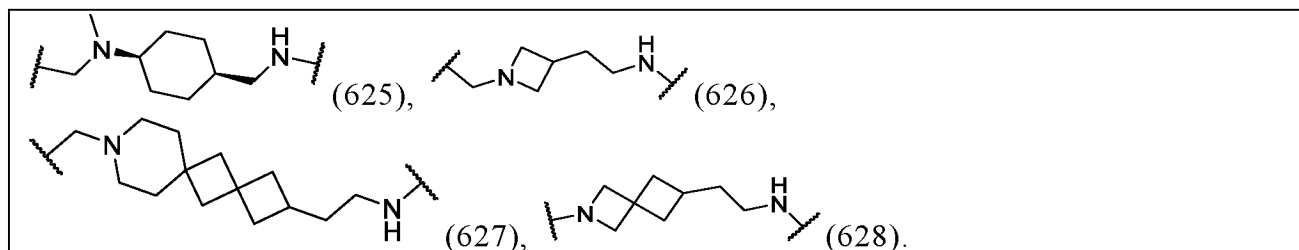












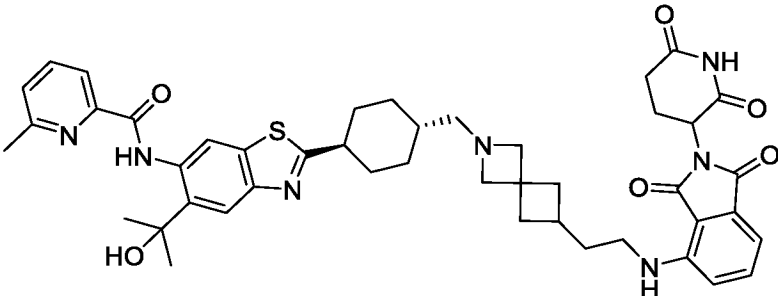
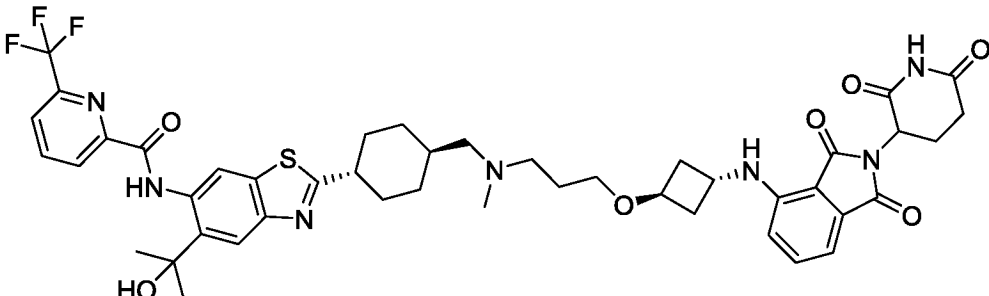
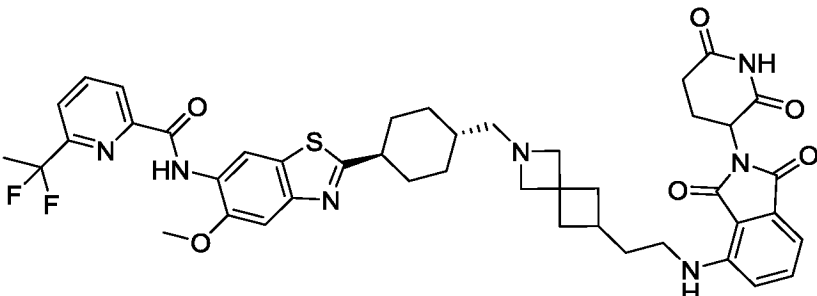
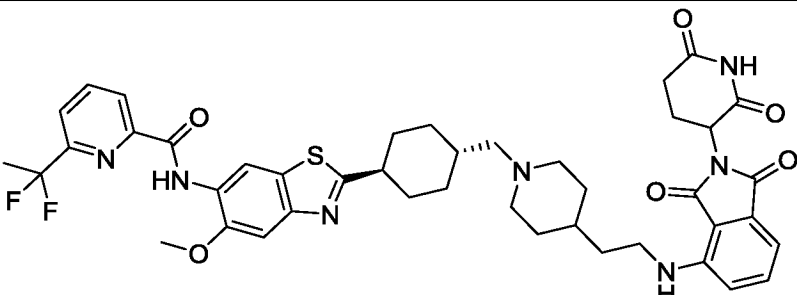
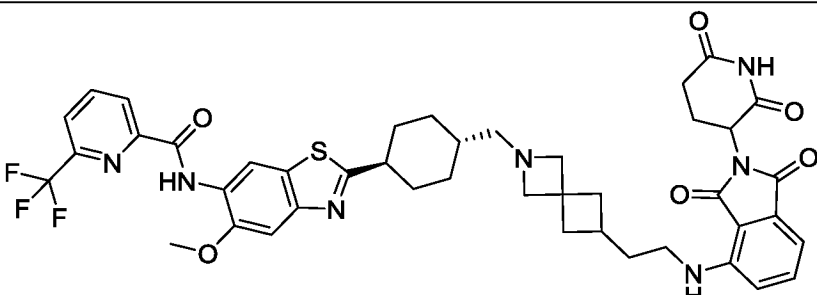
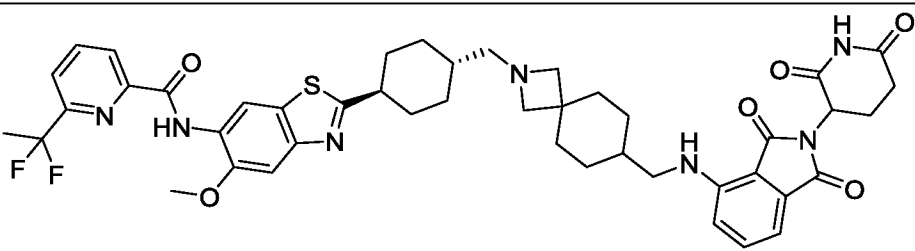
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, содержащему связывающий IRAK фрагмент, описанный и раскрытый в настоящем изобретении, LBM указанный в приведенной выше

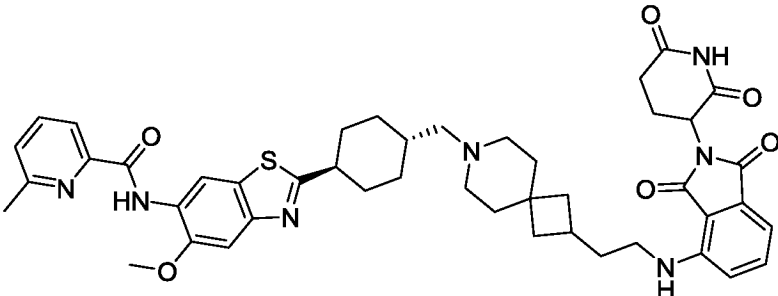
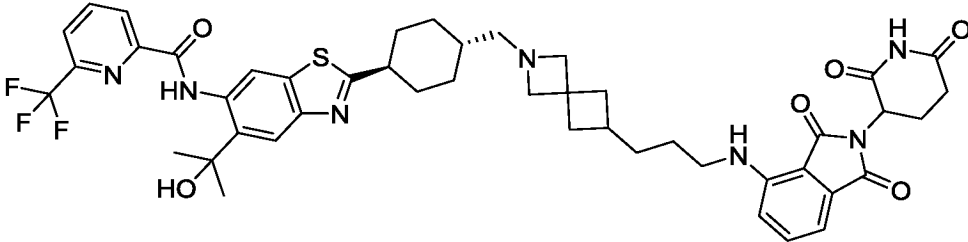
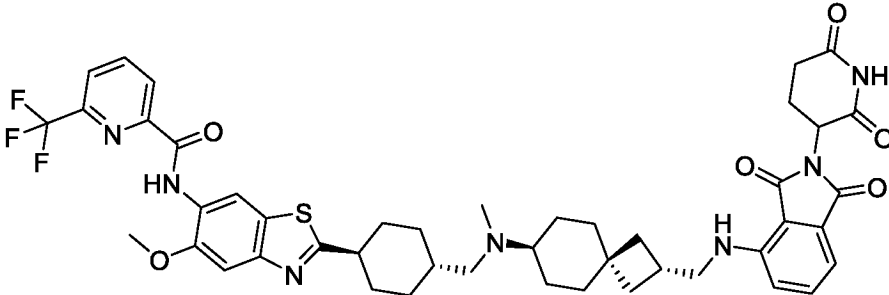
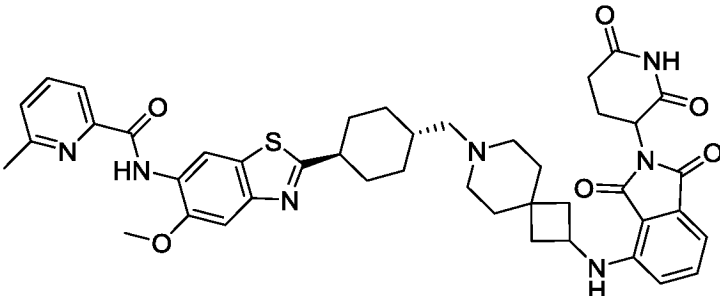
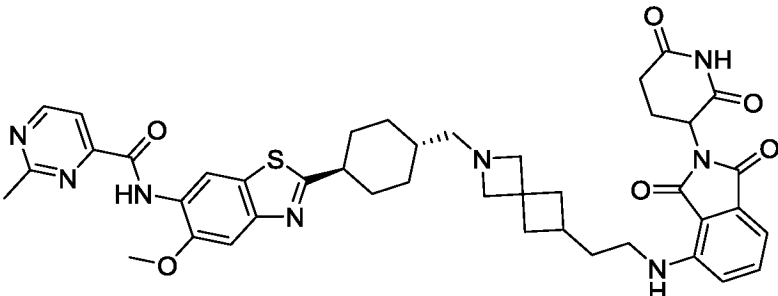
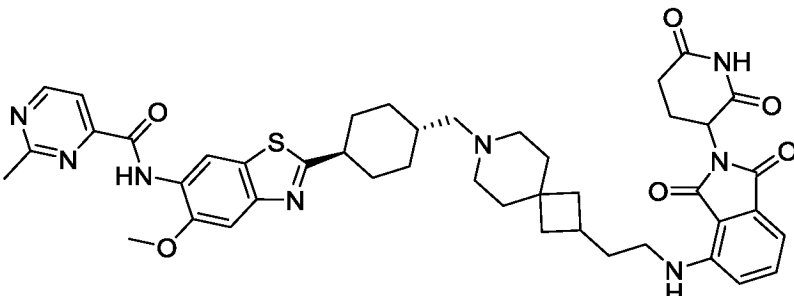
5 Таблице А, и мостик указанный в приведенной выше Таблице В, или к его фармацевтически приемлемой соли.

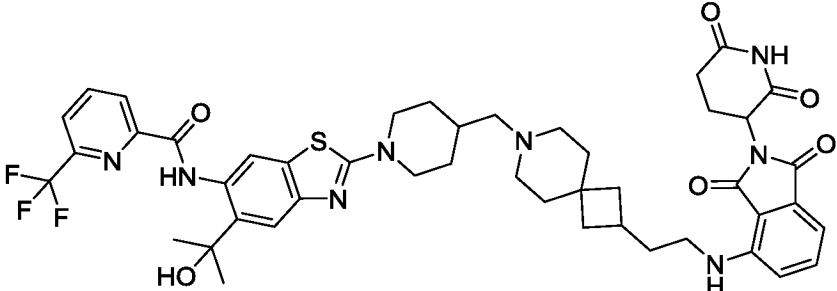
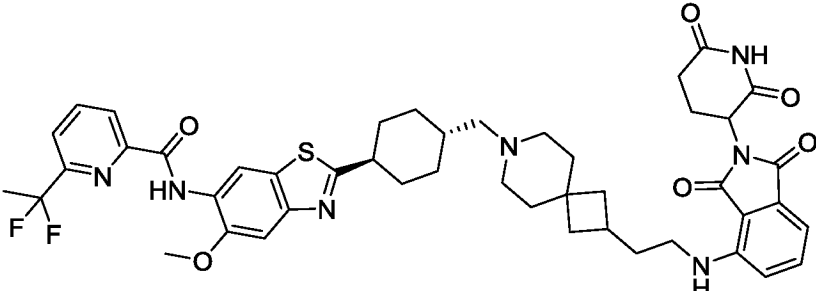
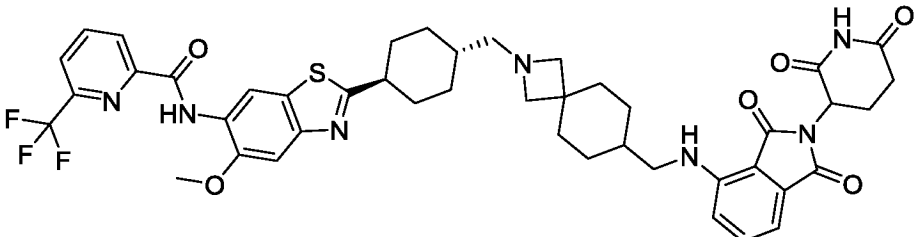
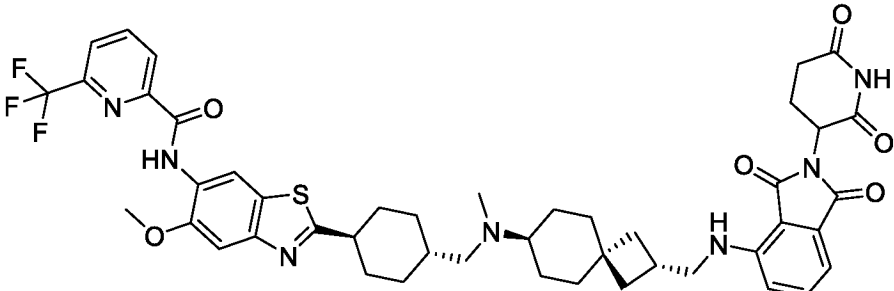
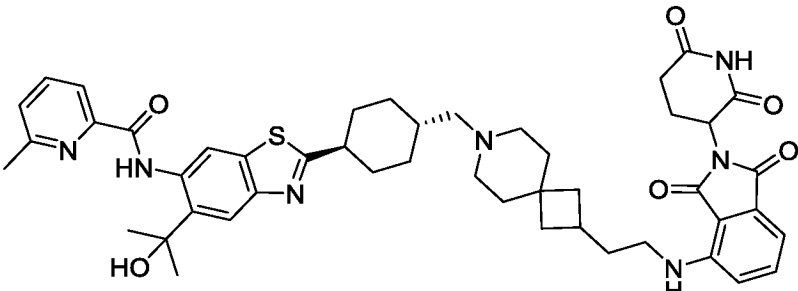
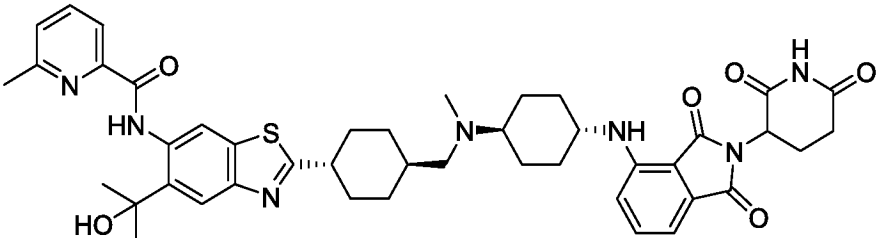
Типичные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, указаны в приведенной ниже в Таблице 1.

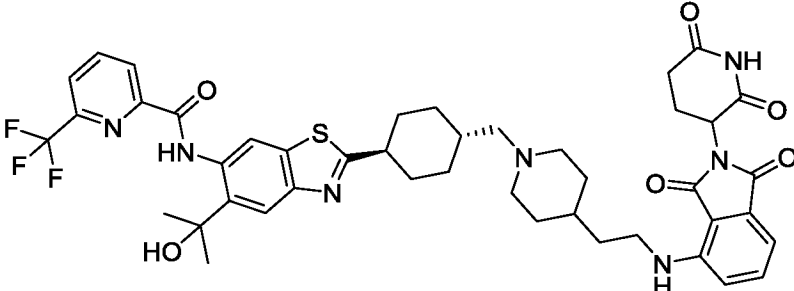
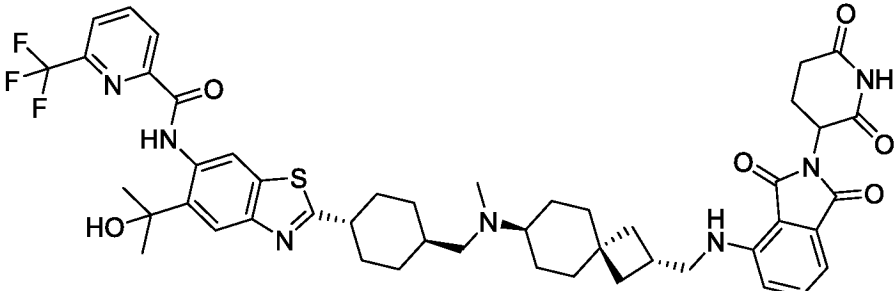
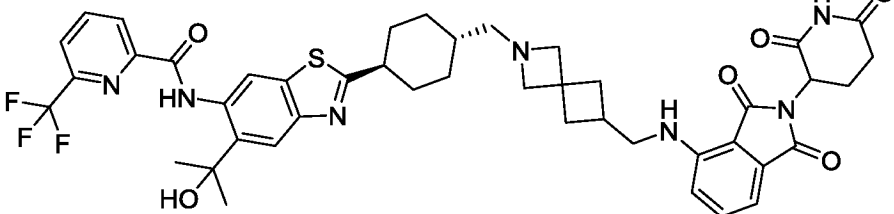
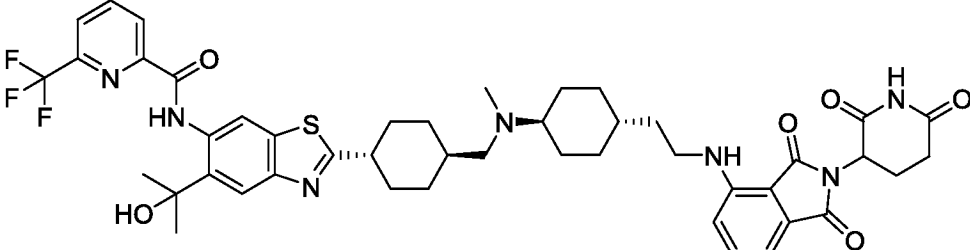
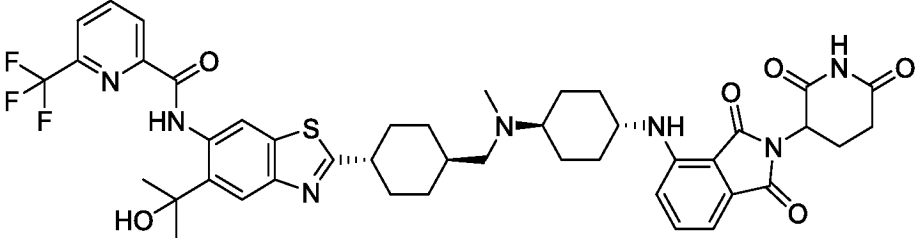
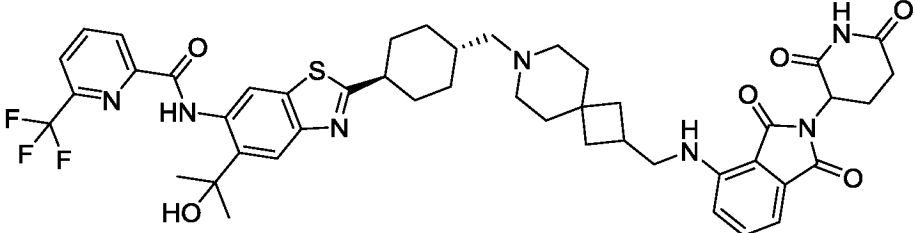
Таблица 1. Типичные соединения

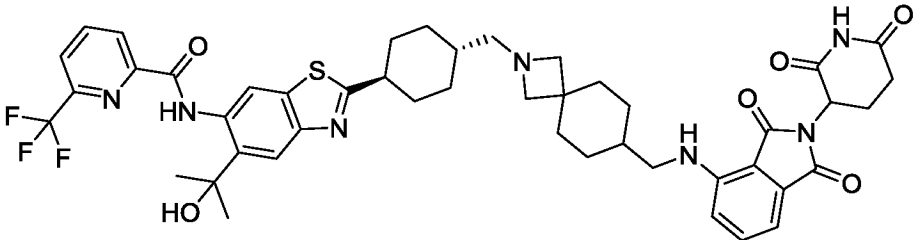
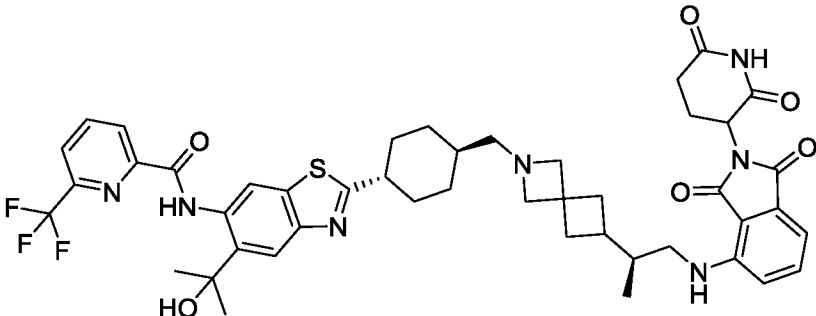
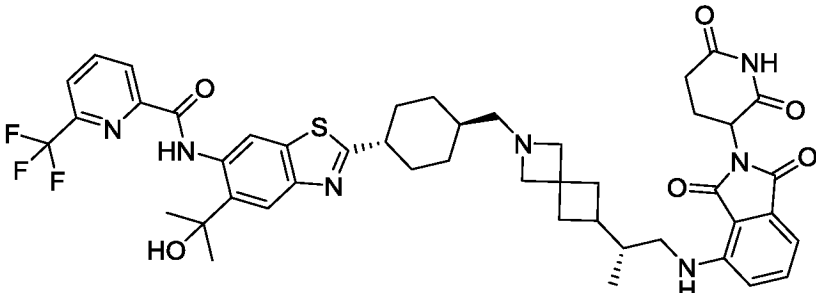
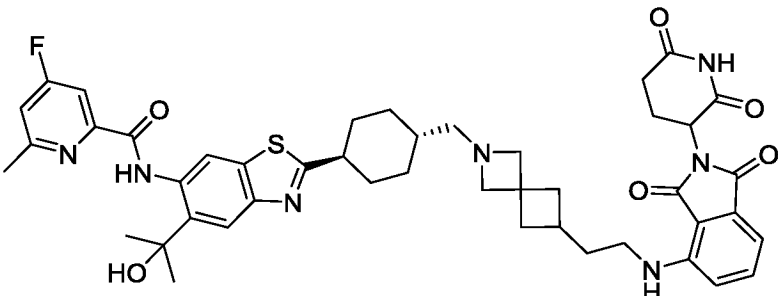
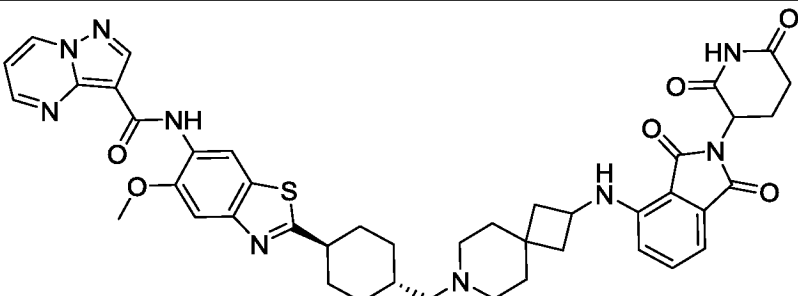
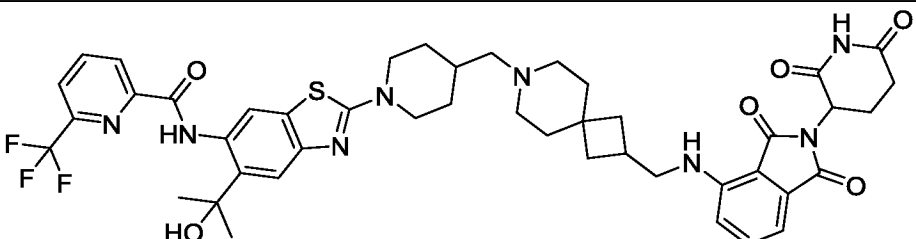
I-№	Структура
I-3	
I-4	
I-5	

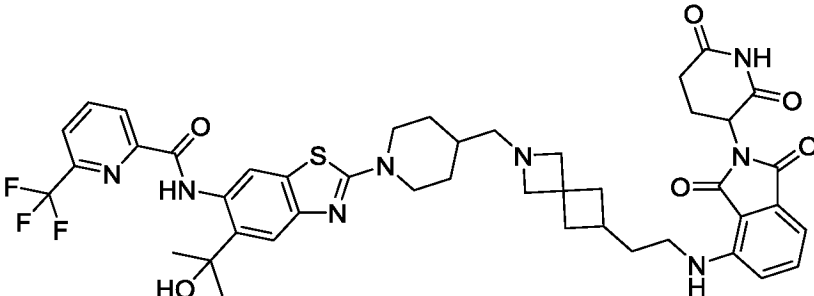
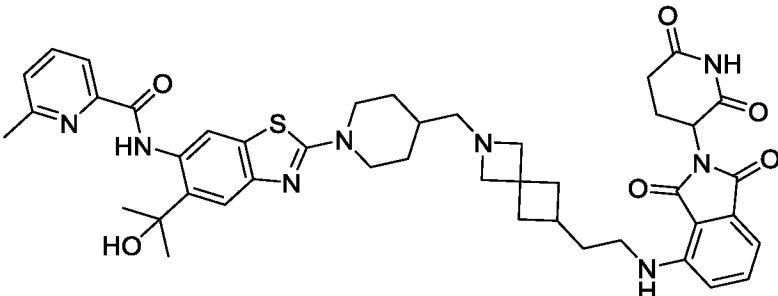
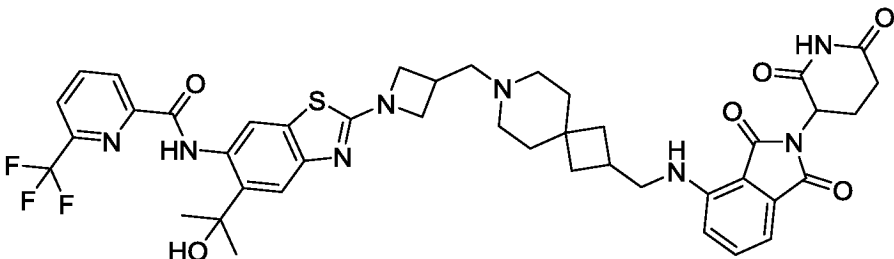
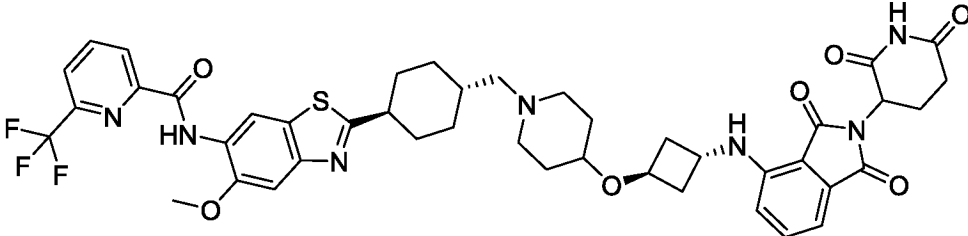
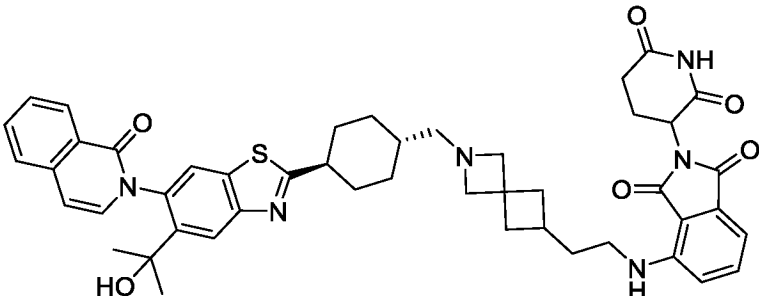
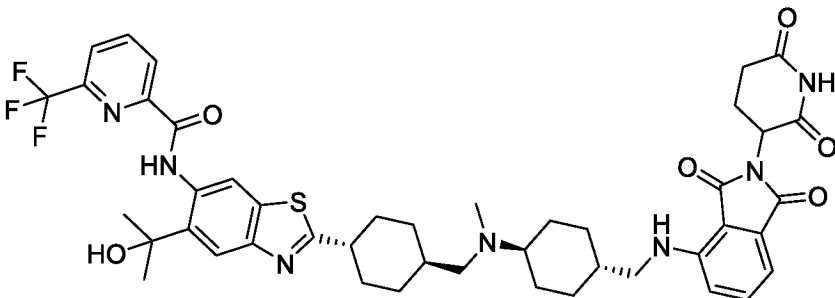
I-№	Структура
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	

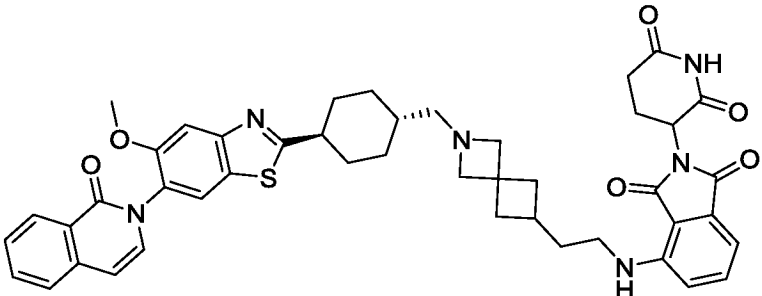
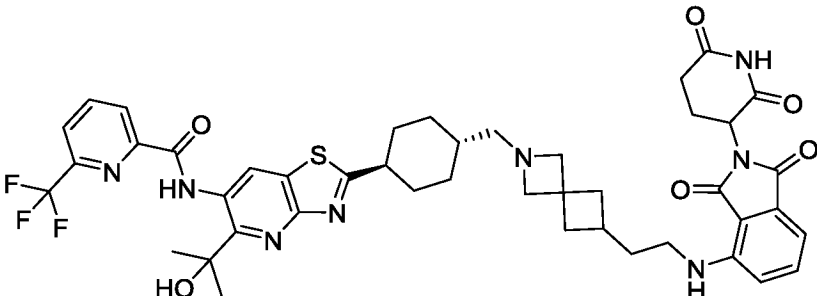
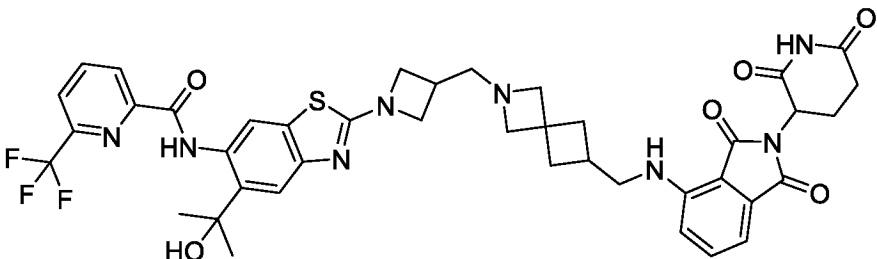
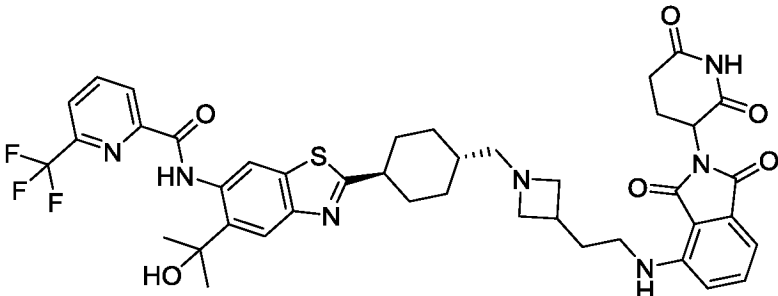
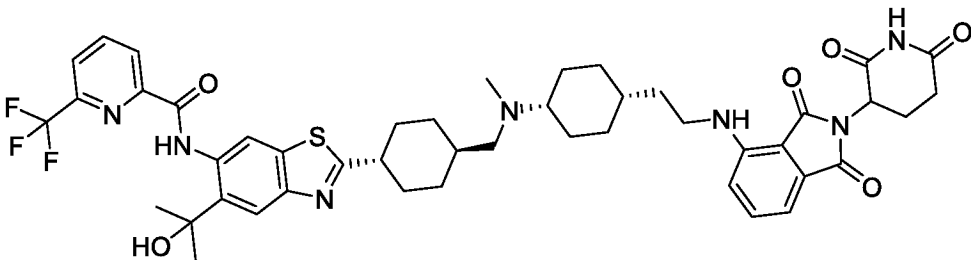
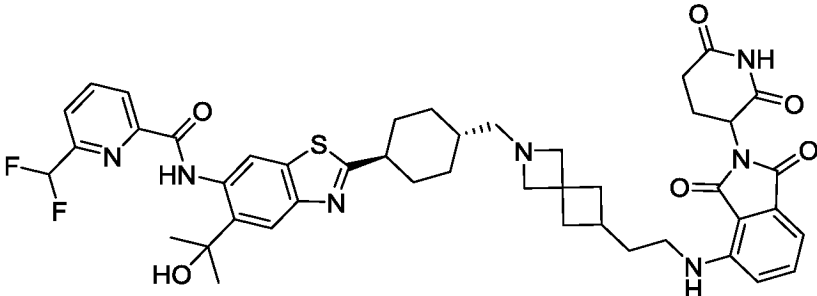
I-№	Структура
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

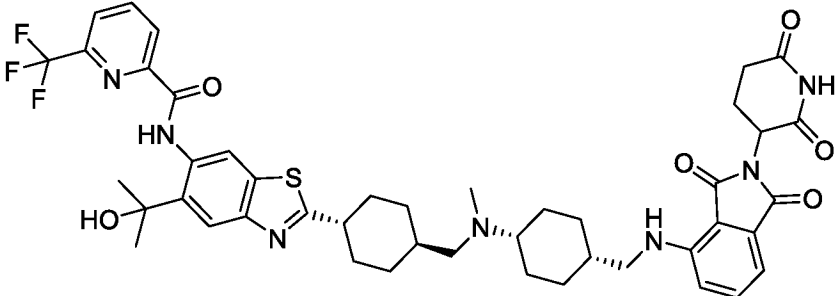
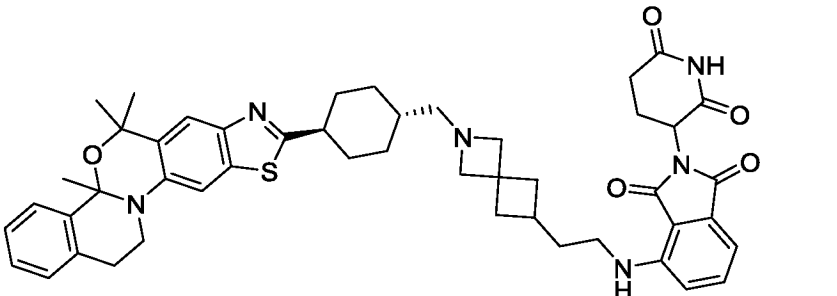
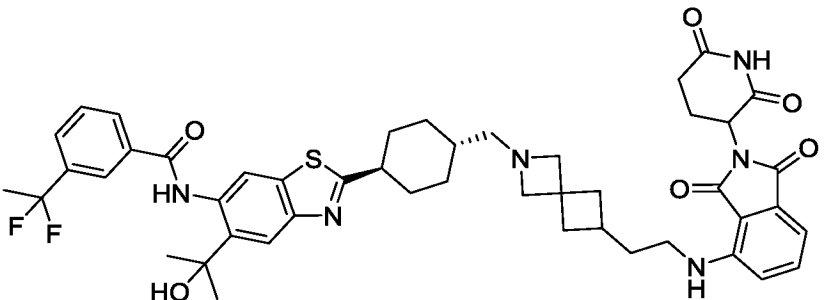
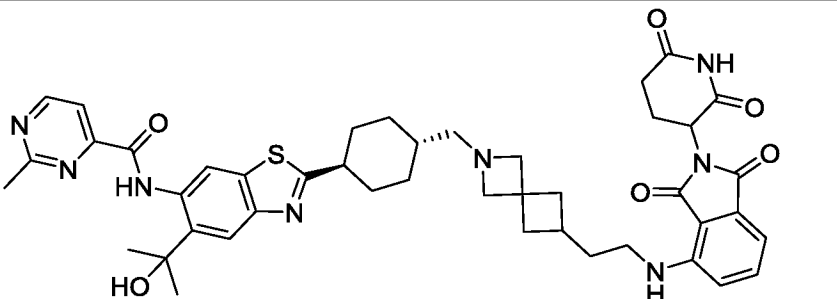
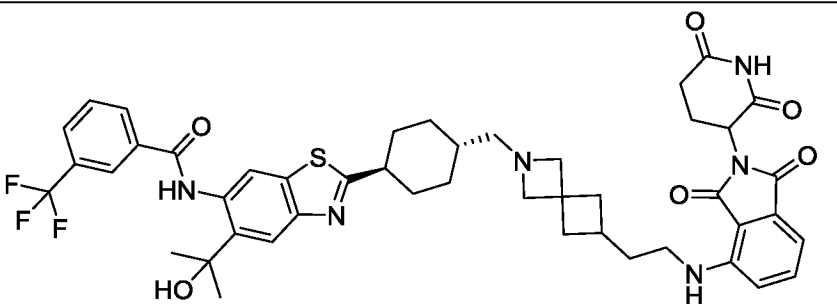
I-№	Структура
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	

I-№	Структура
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	

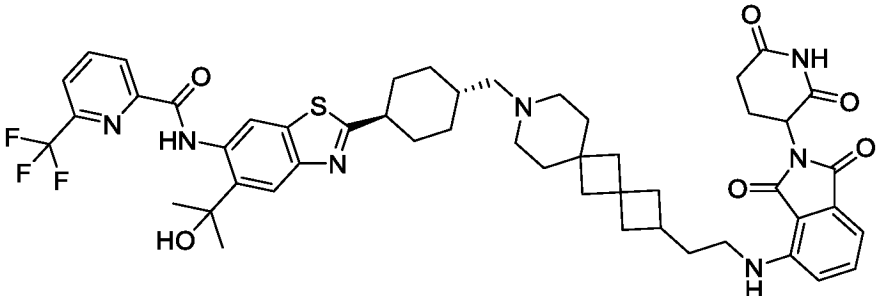
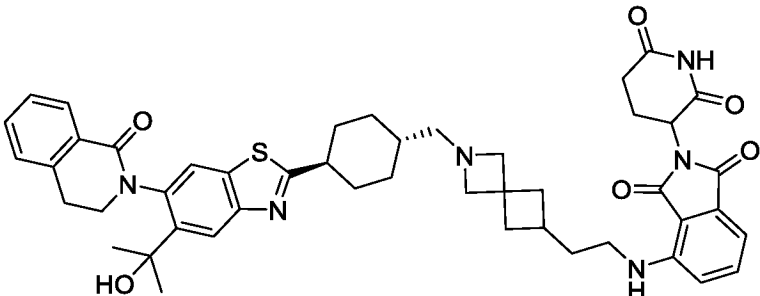
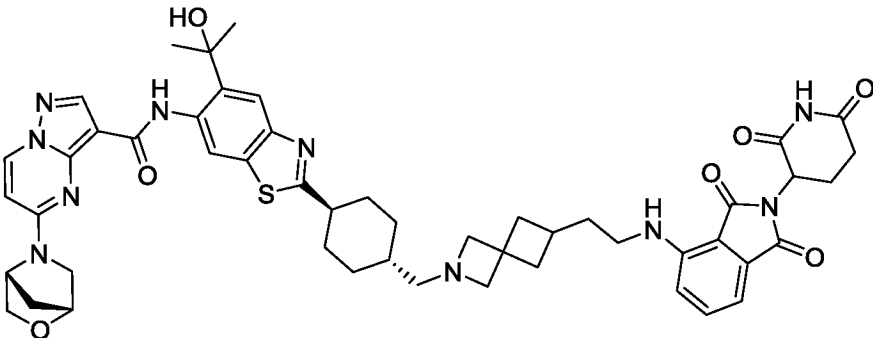
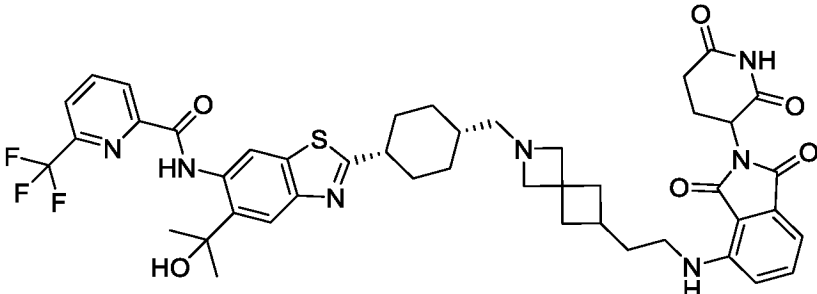
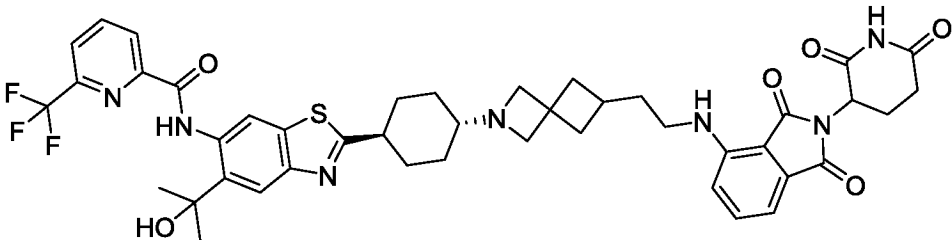
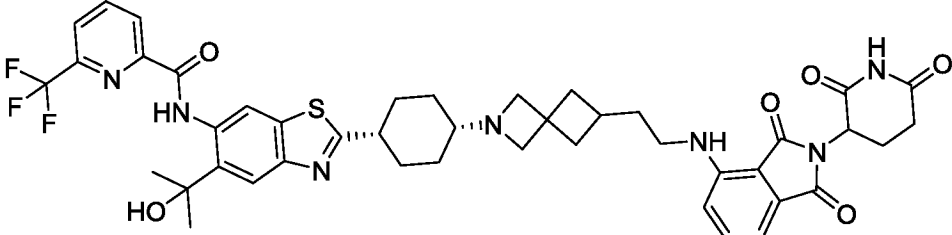
I-№	Структура
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	

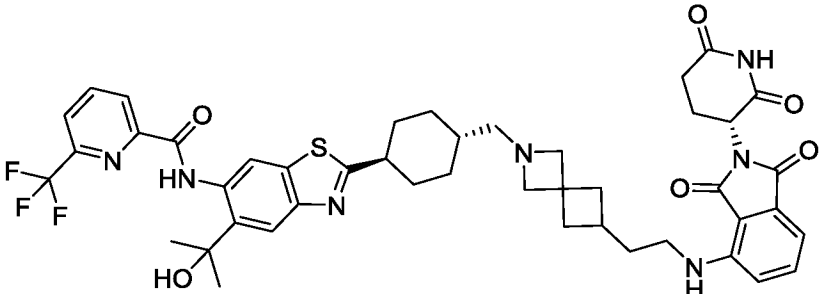
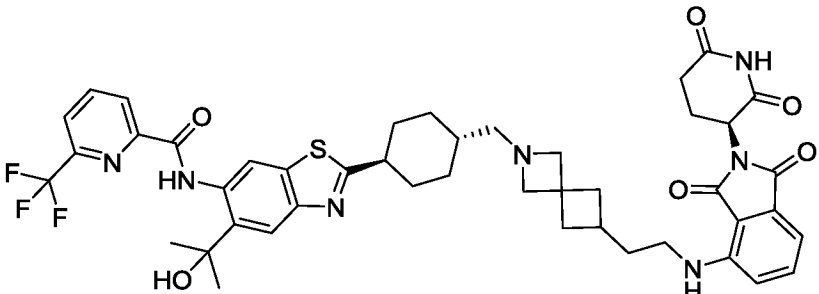
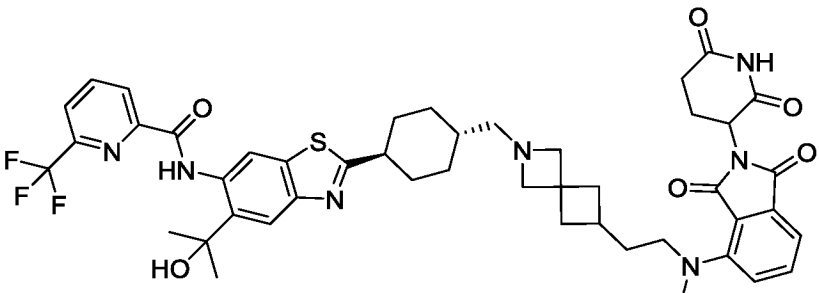
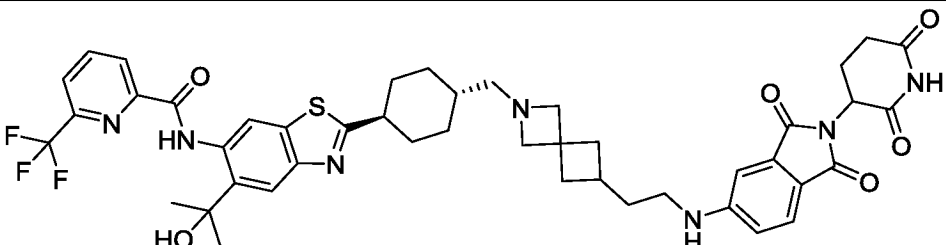
I-№	Структура
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	

I-№	Структура
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	

I-№	Структура
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	
I-53	

I-№	Структура
I-54	
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	

I-№	Структура
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	
I-63	
I-64	

I-№	Структура
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, указанному в приведенной выше Таблице 1, или к его фармацевтически приемлемой соли.

- 5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где соединение не является любым из соединений, указанных в приведенной ниже Таблице 1A.

Таблица 1А.

I-№	Структура
I-1	
I-2	

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение не относится к соединению, указанному в приведенной выше Таблице 1А, или к его фармацевтически приемлемой соли.

4. Общие методики получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно можно получить или выделить с использованием методик синтеза и/или полусинтетических процедур, известных специалистам в данной области техники, как использующиеся для получения аналогичных соединений, и с использованием методик, подробно описанных в примерах, приведенных в настоящем изобретении.

Если на приведенных ниже схемах указана определенная защитная группа, отщепляющаяся группа или условия проведения превращения, то для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что другие защитные группы, отщепляющиеся группы или условия проведения превращения также являются подходящими и они входят в объем настоящего изобретения. Такие группы и условия проведения превращений подробно описаны в публикациях *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley &

Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, и *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

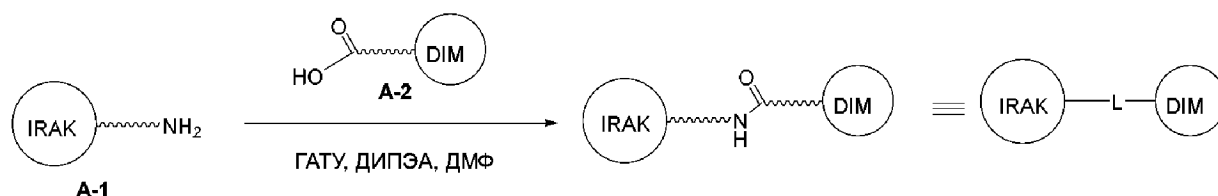
5 При использовании в настоящем изобретении выражение "защитная группа атома кислорода" включает, например, защитные группы карбонильной группы, защитные группы гидроксигруппы и т.п. Защитные группы гидроксигруппы хорошо известны в данной области техники и включают подробно описанные в публикации *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 10 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Примеры подходящих защитных групп гидроксигруппы включают, но не ограничиваются только ими, группы сложных эфиров, простых аллиловых эфиров, простых эфиров, простых силиловых эфиров, простых алкиловых эфиров, простых арилалкиловых эфиров 15 и простых алкоксиалкиловых эфиров. Примеры таких сложных эфиров включают формиаты, ацетаты, карбонаты и сульфонаты. Конкретные примеры включают формиат, бензоилформиат, хлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат, 4,4-(этилендитио)пентаноат, пивалат (триметилацетил), кротонат, 20 4-метоксикротонат, бензоат, п-бензилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат, карбонаты, такие как метил, 9-флуоренилметил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(фенилсульфонил)этил, винил, аллил и п-нитробензил. Примеры таких простых силиловых эфиров включают простые 25 триметилсилиловые, триэтилсилиловые, трет-бутилдиметилсилиловые, трет-бутилдифенилсилиловые, триизопропилсилиловые и другие триалкилсилиловые эфиры. Простые алкиловые эфиры включают простые метиловые, бензиловые, п-метоксибензиловые, 3,4-диметоксибензиловые, тритиловые, трет-бутиловые, аллиловые и аллилоксикарбониловые эфиры или их производные. Простые алкоксиалкиловые эфиры включают ацетали, такие как простые 30 метоксиметиловые, метилтиометиловые, (2-метоксиэтокси)метиловые, бензилоксиметиловые, бета-(триметилсилил)этоксиметиловые и тетрагидропираниловые эфиры. Примеры простых арилалкиловых эфиров включают простые бензиловые, п-метоксибензиловые (ПМБ), 3,4-

диметоксибензиловые, О-нитробензиловые, п-нитробензиловые, п-галогенбензиловые, 2,6-дихлорбензиловые, п-цианобензиловые и 2- и 4-пиколиловые эфиры.

Защитные группы аминогруппы хорошо известны в данной области техники и включают подробно описанные в публикации *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Подходящие защитные группы аминогруппы включают, но не ограничиваются только ими, арилалкиламины, карбаматы, циклические имиды, аллиламины, амиды и т.п. Примеры таких групп включают трет-бутилоксикарбонил (BOC), этоксикарбонил, метилоксикарбонил, трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксикарбонил (CBZ), аллил, фталимид, бензил (Bn), флуоренилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил, бензоил и т.п.

Если на приведенных ниже схемах получено соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, содержащее реакционноспособный фрагмент DIM (например, амин, спирт и т.п.), то, хотя это не показано, но обычно очевидно и хорошо известно специалистам с общей подготовкой в данной области техники, реакционную способность указанного реакционноспособного фрагмента DIM можно маскировать путем использования подходящей защитной группы, которую затем можно удалить *in situ* или во время проведения отдельной стадии синтеза.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 1, приведенной ниже:



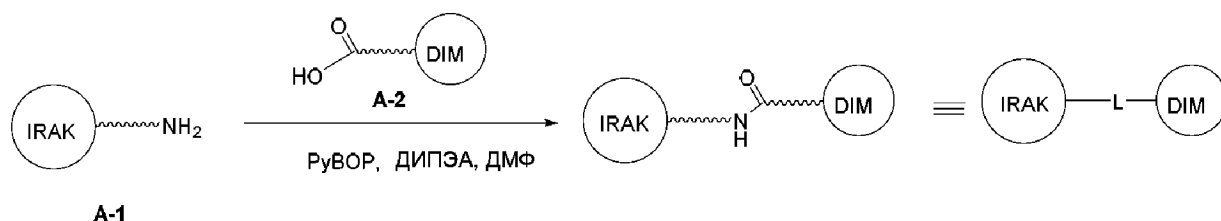
Как показано на схеме 1, приведенной выше, амин А-1 вводят в реакцию сочетания с кислотой А-2 с использованием реагента реакции сочетания, ГАТУ (N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уронийгексафторфосфат), в

присутствии основания, ДИПЭА (N,N-диизопропилэтиламин), в ДМФ (N,N-диметилформамид) с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, , означает часть мостика, расположенную между

- 5 IRAK и концевой аминогруппой соединения А-1, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой карбоксигруппой соединения А-2, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК
- 10 (дициклогексилкарбодиимид), ДИК (N,N-димизопропилкарбодиимид), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид), HBTU (О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат), HCTU (N-[(1H-6-хлорбензотриазол-1-ил)(диметиламино)метиле]N-метилуронийгексафторфосфат-N-оксид), PyAOP (7-азабензотриазол-1-ил-N-оксис-трис(пирролидино)фосфонийгексафторфосфат), PyBrOP
- 15 (бромтриспирролидинофосфонийгексафторфосфат), BOP (бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)-фосфонийгексафторфосфат), BOP-Cl, DEPBt (3-(диэтоксифосфорилркси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он), T3P (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид), TATU (О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), TBTU (О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), TNTU (2-(1,3-диоксо-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метанизоиндол-2(3H)-ил)-1,1,3,3-
- 20 тетраметилуронийтетрафторборат), TOTU (О-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N2,N2 – тетраметилуронийтетрафторборат), TPTU (О-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), TSTU (N-[(диметиламино)[(2,5-диоксо-1-пирролидинил)окси]метиле]N-метилэтанаминийтетрафторборат) или TDBTU (N,N,N',N'-тетраметил-О-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)уронийтетрафторборат).

- 30 В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 2, приведенной ниже:

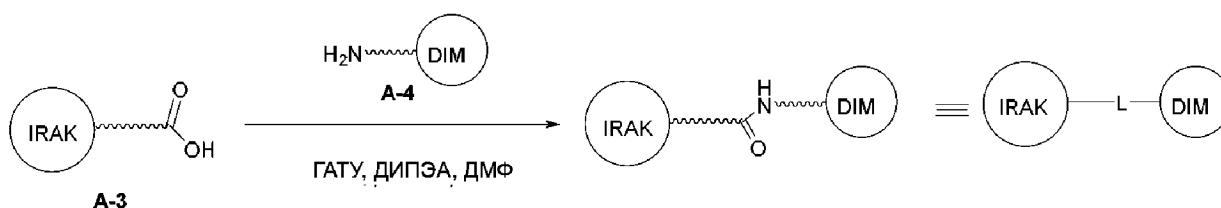
Схема 2: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



Как показано на схеме 2, приведенной выше, амин A-1 вводят в реакцию сочетания с кислотой A-2 с использованием реагента реакции сочетания, PyBOP, в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ, с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, $\sim$, означает часть мостика, расположенную между IRAK и концевой аминогруппой соединения A-1, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой карбоксигруппой соединения A-2, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК, EDC, HBTU, HSTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, ТЗР, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 3, приведенной ниже:

Схема 3: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

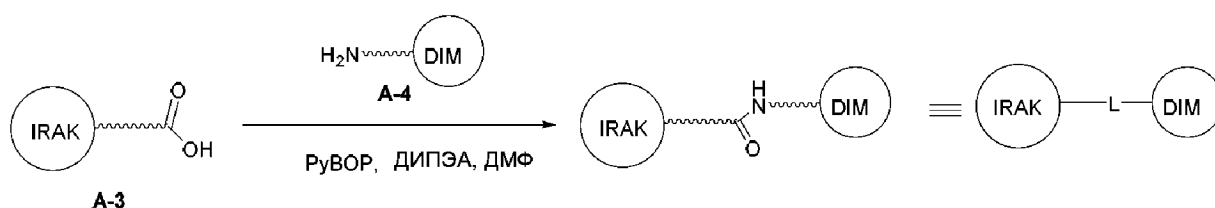


Как показано на схеме 3, приведенной выше, кислоту A-3 вводят в реакцию сочетания с амином A-4 с использованием реагента реакции сочетания, ГАТУ, в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, $\sim$, означает часть мостика, расположенную между IRAK и концевой карбоксигруппой соединения A-3, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой

соединения А-4, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBt, ТЗР, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 4, приведенной ниже:

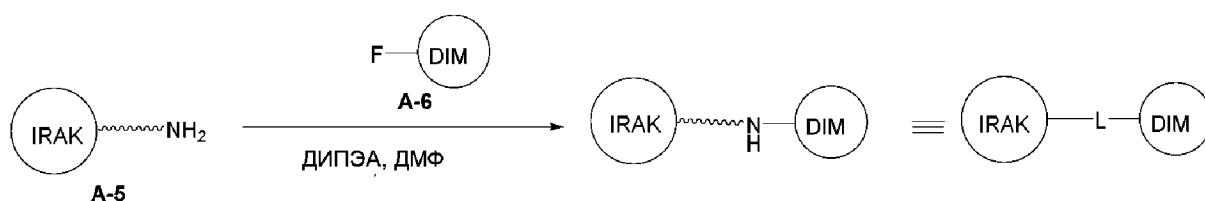
Схема 4: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



Как показано на схеме 4, приведенной выше, кислоту А-3 вводят в реакцию сочетания с амином А-4 с использованием реагента реакции сочетания, PyBOP, в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, ~~~~~, означает часть мостика, расположенную между IRAK и концевой карбоксигруппой соединения А-3, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения А-4, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBt, ТЗР, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU, или TDBTU.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 5, приведенной ниже:

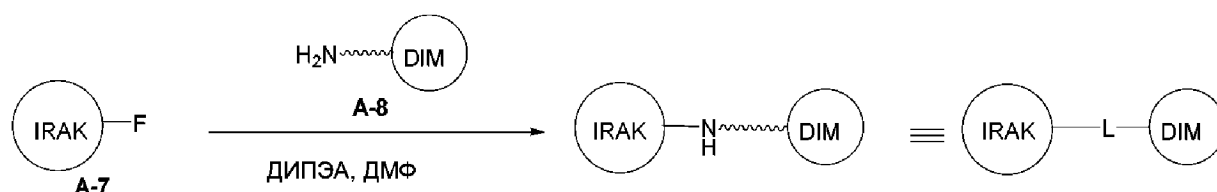
Схема 5: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



Как показано на схеме 5, приведенной выше, реакцию замещения S_NAr (ароматическое нуклеофильное замещение) фторида А-6 амином А-5 проводят в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, $\sim$, означает часть мостика, расположенную между IRAK и концевой аминогруппой соединения А-5.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 6, приведенной ниже:

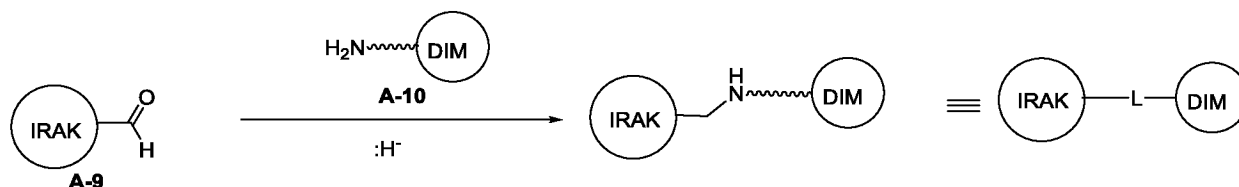
Схема 6: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



Как показано на схеме 6, приведенной выше, реакцию замещения S_NAr фторида А-7 амином А-8 проводят в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, $\sim$, означает часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения А-8.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 7, приведенной ниже:

Схема 7: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

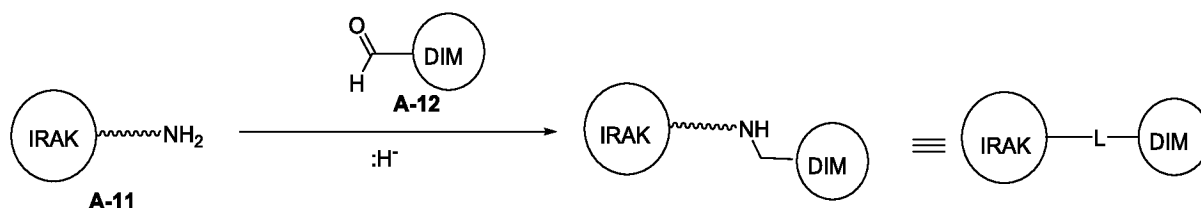


Как показано на схеме 7, приведенной выше, реакцию восстановительного алкилирования альдегида А-9 амином А-10 проводят в присутствии мягкого реагента-источника гидрид-иона (например, цианоборогидрида натрия или триацетоксиборогидрида натрия) с получением соединения, предлагаемого в

настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, $\sim$, означает часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения A-10.

- 5 В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 8, приведенной ниже:

Схема 8: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении



- 10 Как показано на схеме 8, приведенной выше, реакцию восстановительного алкилирования альдегида A-12 амином A-11 проводят в присутствии мягкого реагента-источника гидрид-иона (например, цианоборогидрида натрия или триацетоксиборогидрида натрия) с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную
- 15 аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, $\sim$, означает часть мостика, расположенную между IRAK и концевой аминогруппой соединения A-11.

- Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что различные функциональные группы, содержащиеся в соединениях,
- 20 предлагаемых в настоящем изобретении, такие как алифатические группы, гидроксигруппы, карбоксигруппы, сложноэфирные, амидные, альдегидные, галогенидные и нитрильные группы, можно превратить друг в друга по методикам, хорошо известным в данной области техники, включая, но не ограничиваясь только ими, реакции восстановления, окисления, этерификации,
- 25 гидролиза, частичного окисления, частичного восстановления, галогенирования, дегидратации, частичной гидратации и гидратации. См., например, публикацию "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Для проведения таких реакций
- 30 взаимопревращения может потребоваться одна или большее количество

указанных выше методик и некоторые методики синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, описаны ниже в разделе "Примеры".

5. Применение, препараты и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Количество соединения, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, является

10 таким, которое является эффективным для измеримого разложения и/или ингибирования протеинкиназы IRAK или ее мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления количество соединения, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, является

15 таким, которое является эффективным для измеримого разложения и/или ингибирования протеинкиназы IRAK или ее мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, приготовлена для введения нуждающемуся в такой композиции пациенту. В некоторых вариантах осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении,

20 приготовлена для перорального введения пациенту.

Термин "пациент" при использовании в настоящем изобретении означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное

25 вещество или разбавитель" означает нетоксичный носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, который не ухудшает фармакологическую активность соединения, с которым его включают в композицию. Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или разбавители, которые можно использовать в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении,

30 включают, но не ограничиваются только ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных

жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, соединения на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воска, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

Термин "фармацевтически приемлемое производное" означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которое при введении реципиенту способно прямо или косвенно обеспечить образование соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или обладающего ингибирующей или разлагающей активностью метаболита или его фрагмента.

При использовании в настоящем изобретении термин "обладающий ингибирующей активностью метаболит или его фрагмент" означает, что метаболит или его фрагмент также является ингибитором протеинкиназы IRAK или ее мутанта.

При использовании в настоящем изобретении термин "обладающий разлагающей активностью метаболит или его фрагмент" означает, что метаболит или его фрагмент также является средством, обеспечивающим разложение протеинкиназы IRAK или ее мутанта.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально, парентерально, путем ингаляции спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или с помощью имплантированного резервуара. Термин "парентеральный" при использовании в настоящем изобретении включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, надчревной, внутрибололочечной, внутripеченочной, проводимой внутрь пораженных тканей и внутричерепной инъекции или вливания. Предпочтительно, если композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные формы для инъекции, содержащие композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии можно приготовить по методикам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и

суспенсирующих агентов. Стерильные препараты для инъекции также могут представлять собой предназначенный для инъекции стерильный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых разбавителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспенсирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла.

Для этой цели можно использовать любое жидкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Для приготовления средств для инъекции пригодными являются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицериды, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в особенности, находящиеся в полиоксиэтилированных формах. Эти растворы или суспензии в масле также могут содержать разбавитель - обладающий длинной цепью спирт или диспергирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Для приготовления препаратов также можно использовать другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans, и другие эмульгирующие агенты или средства, улучшающие биологическую доступность, которые обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально в виде любой перорально приемлемой дозированной формы, включая, но не ограничиваясь только ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток, предназначенных для перорального введения, обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. В случае перорального введения в виде капсулы подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального введения необходимы водные суспензии, то активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспенсирующими агентами. При

необходимости также можно добавить подсластители, ароматизаторы или окрашивающие агенты.

Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в виде суппозиториев, предназначенных для ректального введения. Их можно приготовить путем смешивания средства с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить местно, в особенности, если цель лечения включает лечение участков или органов, легко доступных для местного введения, включая лечение заболеваний глаз, кожи или нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Препараты для местного введения, подходящие для каждого из этих участков или органов, можно легко приготовить.

Местное введение в нижние отделы желудочно-кишечного тракта можно провести с использованием препарата-суппозитория, предназначенного для ректального введения (см. выше), или препарата, подходящего для введения с помощью клизмы. Также можно использовать чрескожные пластыри для местного введения.

В случае местного введения фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве носителей. Носители, предназначенные для местного введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, жидкое вазелиновое масло, белое вазелиновое масло, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей.

Подходящие носители включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

5 В случае введения в глаза фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе, или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, обладающем необходимым значением pH
10 стерильном физиологическом растворе, с добавлением или без добавления консерванта, такого как бензилалконийхлорид. Альтернативно, в случае введения в глаза фармацевтически приемлемые композиции можно приготовить в виде мази, такой как мазь на основе вазелинового масла.

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем
15 изобретении, также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят по методикам, хорошо известным в области фармацевтических препаратов, и их можно приготовить в виде растворов в физиологическом растворе, с использованием бензинового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов всасывания,
20 предназначенных для усиления биологической доступности, и/или других стандартных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

Наиболее предпочтительно, если фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, приготовлены для перорального введения. Такие препараты можно вводить с пищей или без пищи.
25 В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят без пищи. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят с пищей.

Количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которое
30 можно объединить с материалами носителя для получения композиции в виде разовой дозированной формы, меняется в зависимости от подвергающегося лечению реципиента, конкретного пути введения. Предпочтительно, если композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, готовят таким образом, что

пациенту, которому вводят эти композиции, можно ввести дозу соединения, равную 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

Также следует понимать, что для каждого отдельного пациента конкретная доза и режим лечения будут зависеть от ряда факторов, включая активность
5 использующегося соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету пациента, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и решение лечащего врача, и тяжесть конкретного
10 подвергающегося лечению заболевания. Количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, содержащегося в композиции, также зависит от конкретного соединения, содержащегося в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

Соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, в общем применимы для разложения и/или ингибирования активности киназы одного или
большого количества ферментов.

Примеры киназ, разложение и/или ингибирование которых обеспечено соединениями и композициями, описанными в настоящем изобретении, и по
отношению к которым применимы способы, описанные в настоящем
изобретении, включают семейство киназ, связанных с рецептором интерлейкина-
1 (IRAK), представители которого включают IRAK-1, IRAK-2 и IRAK-4, или их
20 мутанты. Публикации Li et al., "IRAK-4: A novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase", *PNAS* 2002, 99(8), 5567-5572, Flannery et al., "The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune
signaling" *Biochem Pharm* 2010, 80(12), 1981-1991, во всей их полноте включены
в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Активность соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, как
средства, обеспечивающего разложение IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, или их
мутантов, и/или их ингибитора, можно определить *in vitro*, *in vivo* или с
использованием линии клеток. Исследования *in vitro* включают исследования, в
которых определяют ингибирование фосфорилирующей активности и/или
30 последующих функциональных последовательностей, или АТФазную (АТФаза = аденозинтрифосфатаза) активность активированных IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, или их мутантов. Альтернативно, в исследованиях *in vitro* количественно определяют способность ингибитора связываться с IRAK-1,

IRAK-2 и/или IRAK-4. Связывание ингибитора можно определить путем проводимого до связывания введения в ингибитор радиоактивной метки, выделения комплекса ингибитор/IRAK-1, ингибитор/IRAK-2 или ингибитор/IRAK-4 и определения количества связанной радиоактивной метки.

- 5 Альтернативно, связывание ингибитора можно определить путем проведения конкурентного эксперимента, в котором новые ингибиторы инкубируют с IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, связанными с известными радиолигандами. Типичные исследования *in vitro* и *in vivo*, предназначенные для исследования ингибитора IRAK-4, включают описанные и раскрытые, например, в публикациях Kim et al.,
10 "A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity", *J. Exp. Med.* 2007 204(5), 1025-1036; Lebakken et al., "A Fluorescence Lifetime Based Binding Assay to Characterize Kinase Inhibitors", *J. Biomol. Screen.* 2007, 12(6), 828-841; Maschera et al., "Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor- κ B", *Biochem. J.*
15 1999, 339, 227-231; Song et al., "The kinase activities of interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant в control of inflammatory cytokine expression in human cells", *Mol. Immunol.* 2009, 46, 1458-1466, каждая из которых и полное содержание каждой из которых включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Подробное описание исследований соединения,
20 применяющегося в настоящем изобретении, как средства, обеспечивающего разложение IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, или их мутантов, и/или их ингибитора, приведено в представленных ниже примерах.

Наилучшим образом охарактеризованным представителем семейства IRAK является серинтреонинкиназа IRAK-4. IRAK-4 участвует в передаче сигналов
25 врожденных иммунных ответов, поступающих от Toll-подобных рецепторов (TLR) и рецепторов Toll/IL-1 (TIR).

Врожденный иммунитет выявляет патогены путем распознавания с помощью TLR связанных с патогеном характерных участков молекул и затем связывает их с адаптивным иммунным ответом. TLR распознают консервативные
30 структуры микробов и эндогенных молекул. TLR, которые распознают бактериальные и грибковые компоненты, расположены на поверхности клетки, тогда как TLR, которые распознают нуклеиновые кислоты вирусов и микробов, расположены во внутриклеточных мембранах, таких как эндосомы и фагосомы.

На TLR, находящиеся на поверхности клетки, можно направленно действовать с помощью малых молекул и антител, тогда как на внутриклеточные TLR необходимо направленно действовать с помощью олигонуклеотидов.

TLR опосредуют врожденный иммунный ответ путем усиления экспрессирования воспалительных генов в множестве целевых клеток. См, например, публикацию Sen et al., "Transcriptional signaling by double-stranded RNA: role of TLR3", *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2005, 16, 1-14, во всей ее полноте включенной в настоящее изобретение в качестве ссылки. Хотя опосредуемый с помощью TLR воспалительный ответ является критически важным для врожденного иммунитета и защиты хозяина от инфекций, нерегулируемое воспаление приносит вред хозяину и приводит к сепсису и хроническим воспалительным заболеваниям, таким как хронический артрит, атеросклероз, рассеянный склероз, раковые заболевания, аутоиммунные нарушения, такие как ревматоидный артрит, волчанка, астма, псориаз, и воспалительные болезни кишечника.

При связывании с лигандом большинство TLR обеспечивают рекрутмент адапторной молекулы MyD88 через домен TIR и опосредуют зависимый от MyD88 путь передачи сигнала. Затем MyD88 обеспечивает рекрутмент IRAK-4, которая вступает во взаимодействие с ядерным фактором- κ B (NF- κ B), активированной митогеном протеинкиназой (MAP) и каскадами регуляторных факторов интерферона, это приводит к индуцированию провоспалительных цитокинов. Активация NF- κ B приводит к индуцированию воспалительных цитокинов и хемокинов, таких как TNF- α , IL-1 α , IL-6 и IL-8. Показано, что активность киназы IRAK-4 играет критически важную роль в опосредуемых с помощью TLR иммунных и воспалительных ответах. IRAK4 является ключевым медиатором врожденного иммунного ответа, регулируемого рецептором интерлейкина-1 (IL-1R), рецептором интерлейкина-18 (IL-18R), рецептором IL-33 (IL-33R) и Toll-подобными рецепторами (TLR). Показано, что ослабление активности IRAK-1 и/или IRAK-4 приводит к уменьшению продуцирования цитокинов и хемокинов в ответ на стимуляцию лигандов IL-1 и TLR. См., например, публикации Picard et al., "Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency", *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89(6), 043-25; Li, "IRAK4 in TLR/IL-1R signaling: Possible clinical applications", *Eur. J. Immunology*

2008, 38:614-618; Cohen et al., "Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs", *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324; Flannery et al., "The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signalling", *Biochem. Pharm.* 2010, 80(12), 1981-1991; Gottipati et al., "IRAK1: A critical signaling mediator of innate immunity", *Cellular Signaling* 2008, 20, 269-276; Kim et al., "A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity", *J. Exp. Med.* 2007 204(5), 1025-1036; Koziczak-Holbro et al., "IRAK-4 Kinase Activity Is Required for Interleukin-1 (IL-1) Receptor- and Toll-like Receptor 7-mediated Signaling and Gene Expression", *J. Biol. Chem.* 2007, 282(18), 13552-13560; Kubo-Murai et al., "IRAK-4-dependent Degradation of IRAK-1 is a Negative Feedback Signal for TLR-mediated NF- κ B Activation", *J. Biochem.* 2008, 143, 295-302; Maschera et al., "Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor- κ B", *Biochem. J.* 1999, 339, 227-231; Lin et al., "Helical assembly в MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR /IL-1R signalling", *Nature* 2010, 465(17), 885-891; Suzuki et al., "IRAK-4 as the central TIR signaling mediator in innate immunity", *TRENDS in Иммунол.* 2002, 23(10), 503-506; Suzuki et al., "Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4", *Nature* 2002, 416, 750-754; Swantek et al., "IL-1 Receptor-Associated Kinase Modulates Host Responsiveness to Эндотоксин", *J. Immunol.* 2000, 164, 4301-4306; Hennessy, E., et al., "Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?" *Nature Reviews*, vol. 9, pp: 293-307 (2010); Dinarello, C. "Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases", *Seminars in Nephrology*, vol. 27, no. 1, pp: 98-114 (2007), каждая из которых и полное содержание каждой из которых включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. В действительности, мыши с ослабленным экспрессированием, которые экспрессируют каталитически неактивный мутантный белок IRAK-4, совершенно не подвержены септическому шоку и отличаются ослабленной активностью IL-1. Кроме того, в модели артрита показано, что эти мыши не подвержены воспалению/разрушению костей и суставов, это указывает на то, что для лечения хронического воспаления можно направленно действовать на IRAK-4. Кроме того, хотя IRAK-4, по-видимому, является существенно важной для детского иммунитета к пиогенным бактериям, показано, что она играет чрезмерную роль в защитном иммунитете взрослых к

большинству инфекций, как это показано в одном исследовании, в котором у пациентов в возрасте старше 14 лет, у которых отсутствовала активность IRAK-4, не проявлялись инвазивные инфекции. См. публикации Cohen et al., "Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs", *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324; Ku et al., "Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity", *J. Exp. Med.* 2007, 204(10), 2407-2422; Picard et al., "Inherited human IRAK-4 deficiency: an update", *Immunol. Res.* 2007, 38, 347-352; Song et al., "The kinase activities of interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant в control of inflammatory cytokine expression in human cells", *Mol. Immunol.* 2009, 46, 1458-1466; Rokosz, L. et al., "Kinase inhibitors as drugs for chronic inflammatory and immunological diseases: progress and challenges", *Expert Opinions on Therapeutic Targets*, 12(7), pp: 883-903 (2008); Gearing, A. "Targeting toll-like receptors for drug development: a summary of commercial approaches", *Immunology and Cell Biology*, 85, pp: 490-494 (2007); Dinarello, C. "IL-1: Discoveries, controversies and future directions", *European Journal of Immunology*, 40, pp: 595-653 (2010), каждая из которых и полное содержание каждой из которых включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Поскольку активация TLR инициирует активность киназы IRAK-4, ингибирование IRAK-4 представляет собой привлекательную мишень при лечении основных причин воспаления при многочисленных заболеваниях.

Типичные ингибиторы IRAK-4 включают описанные и раскрытые, например, в публикациях Buckley et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3211-3214; Buckley et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3291-3295; Buckley et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3656-3660; Powers et al., "Discovery and initial SAR of inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase-4", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2842-2845; Wng et al., "IRAK-4 Inhibitors for Inflammation", *Curr. Topics in Med. Chem.* 2009, 9, 724-737, каждая из которых и полное содержание каждой из которых включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

При использовании в настоящем изобретении термины "лечение" и "лечить" означает обращение, облегчение, задержку начала или подавление прогрессирования заболевания или нарушения, или одного или большего количества его симптомов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых

вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или большего количества симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Так, например, можно проводить лечение восприимчивого индивидуума до возникновения симптомов (например, с учетом указанных в анамнезе симптомов и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предупреждения или задержки их повторного появления.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются средствами, обеспечивающими разложение одной или более киназ IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, и/или их ингибиторами, и поэтому они применимы для лечения одного или большего количества нарушений, связанных с активностью одной или более киназ IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, связанного с IRAK-1, связанного с IRAK-2 и/или связанного с IRAK-4, включающему стадию введения нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

При использовании в настоящем изобретении термины "связанные с IRAK-1", "связанные с IRAK-2" и/или "связанные с IRAK-4" нарушения, заболевания и/или патологические состояния означают любое заболевание или другое болезненное состояние, для которого известно, что в нем играет роль одна или более киназ IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, или их мутанты. Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к лечению или ослаблению тяжести одного или более заболеваний, для которого известно, что в них играет роль одна или более киназ IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, или их мутанты.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более нарушений, заболеваний и/или патологических состояний, где нарушением, заболеванием или патологическим состоянием является рак, нейродегенеративное нарушение, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, наследственное нарушение, связанное с гормонами заболевание, метаболическое

нарушение, патологические состояния, связанные с трансплантацией органа, иммунодефицитные нарушения, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное заболевание, патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, заболевание печени, иммунные патологические состояния, включающие активацию Т-клеток, сердечно-сосудистое нарушение или нарушение ЦНС (центральная нервная система).

Заболевания и патологические состояния, поддающиеся излечению с помощью способов, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, рак (см., например, публикации Ngo, V. et al., "Oncogenically active *MYD88* mutations in human lymphoma", *Nature*, vol. 000, pp: 1-7 (2010); Lust, J. et al., "Induction of a Chronic Disease State in patients With Smoldering of Indolent Multiple Myeloma by Targeting Interleukin 1 β -Induced Interleukin 6 Production and the Myeloma Proliferative Component", *Mayo Clinic Proceedings*, 84(2), pp: 114-122 (2009)), диабет, сердечно-сосудистое заболевание, вирусное заболевание, аутоиммунные заболевания, такие как волчанка (см., например, публикации Dinarello, C. "Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases", *Seminars in Nephrology*, vol. 27, no. 1, pp: 98-114 (2007); Cohen et al., "Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs", *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324) и ревматоидный артрит (см., например, публикацию Geyer, M. et al., "Actual status of anti-interleukin-1 therapies in rheumatic diseases", *Current Opinion in Rheumatology*, 22, pp: 246-251 (2010)), аутовоспалительные синдромы (см., например, публикацию Hoffman, H. et al., "Efficacy and Safety of Rilonacept (Interleukin-1 Trap) in Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes", *Arthritis & Rheumatism*, vol. 58, no. 8, pp: 2443-2452 (2008)), атеросклероз, псориаз, аллергические нарушения, воспалительную болезнь кишечника (см., например, публикацию Cario, E. "Therapeutic Impact of Toll-like Receptors on Inflammatory Bowel Diseases: A Multiple-edged Sword", *Inflamm. Bowel Dis.*, 14, pp: 411-421 (2008)), воспаление (см., например, публикацию Dinarello, C. "Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process", *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83, pp: 447S-455S (2006)), острую и хроническую подагру и подагрический артрит (см., например, публикации Terkeltaub, R. "Update on gout: new therapeutic

strategies and options", *Nature*, vol. 6, pp: 30-38 (2010); Weaver, A. "Epidemiology of gout", *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 75, suppl. 5, pp: S9-S12 (2008); Dalbeth, N. et al., "Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives", *Annals of Rheumatic Diseases*, 69, pp: 1738-1743 (2010); Martinon, F. et al.,

5 "Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome ", *Nature*, vol. 440, pp: 237-241 (2006); So, A. et al., "A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout", *Arthritis Research & Therapy*, vol. 9, no. 2, pp: 1-6 (2007); Terkeltaub, R. et al., "The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-

10 blind pilot study", *Annals of Rheumatic Diseases*, 68, pp: 1613-1617 (2009); Torres, R. et al., "Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis", *Annals of Rheumatic Diseases*, 68, pp: 1602-1608 (2009)), неврологические нарушения, метаболический синдром (см., например, публикацию Trosheid, M.

15 "The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome", *Cardiovascular Diabetology*, 9:11, pp:1-8 (2010)), иммунодефицитные нарушения, такие как СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) (см., например, публикацию Iannello, A. et al., "Role of Interleukin-18 in the Development and Pathogenesis of AIDS", *AIDS Reviews*, 11, pp: 115-125 (2009)),

20 деструктивные нарушение костей (см., например, публикацию Hennessy, E., et al., "Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?" *Nature Reviews*, vol. 9, pp: 293-307 (2010)), остеоартрит, пролиферативные нарушения, макроглобулинемию Вальденстрема (см., например, публикации Treon, et al., "Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation (MYD88 L265P)

25 with oncogenic activity in Waldenström's Macroglobulinemia" 53rd ASH Annual Meeting; Xu, et al., "A somatic variant in MYD88 (L256P) revealed by whole genome sequencing differentiates lymphoplasmacytic lymphoma from marginal zone lymphomas" 53rd ASH Annual Meeting; Yang et al., "Disruption of MYD88 pathway signaling leads to loss of constitutive IRAK1, NK-kB and JAK/STAT signaling and

30 induces apoptosis of cells expressing the MYD88 L265P mutation in Waldenström's Macroglobulinemia" 53rd ASH Annual Meeting; Iriyama et al., "Clinical significance of genetic mutations of CD79B, CARD11, MYD88, and EZH2 genes in diffuse large B-cell lymphoma patients" 53rd ASH Annual Meeting); инфекционные заболевания,

патологические состояния, связанные с гибелью клеток, иммунные патологические состояния, включающие активацию Т-клеток, и нарушения ЦНС у пациента. В одном варианте осуществления являющегося человеком пациента лечат соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в комбинации с

5 фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителем, где указанное соединение содержится в количестве, достаточном для измеримого разложения и/или ингибирования активности только киназы IRAK-1, только киназы IRAK-2, только киназы IRAK-4 и/или киназ IRAK1 и IRAK4.

10 Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения пролиферативного заболевания, выбранного из доброкачественной или злокачественной опухоли, солидной опухоли, карциномы головного мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы,

15 поджелудочной железы, легких, влагалища, шейки матки, яичек, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, нейробластомы, множественной миеломы, желудочно-кишечного рака, в особенности, карциномы толстой кишки или колоректальной аденомы, опухоли головы и шеи, гиперпролиферации эпидермиса, псориаза, гиперплазии

20 предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легких, ходжкинской и неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной

25 карциномы, семиномы, меланомы, вызванного IL-1 нарушения, вызванного MyD88 нарушения, вялотекущей или неактивной множественной миеломы, или злокачественных заболеваний крови (включая лейкоз, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), ABC DLBCL (диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому с фенотипом активированных В-

30 клеток), хронический лимфолейкоз (CLL), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), селезеночную лимфому из

клеток маргинальной зоны, множественную миелому, плазмоцитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, AML (острый миелолейкоз), MDS (миелодиспластический синдром)).

В некоторых вариантах осуществления пролиферативным заболеванием, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, является вызванное MyD88 нарушение. В некоторых вариантах осуществления вызванное MyD88 нарушение, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из ABC DLBCL, первичных лимфом ЦНС, первичных внеузловых лимфом, макроглобулинемии Вальденстрема, ходжкинской лимфомы, первичной кожной Т-клеточной лимфомы и хронического лимфолейкоза.

В некоторых вариантах осуществления пролиферативным заболеванием, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, является вызванное IL-1 нарушение. В некоторых вариантах осуществления вызванным IL-1 нарушением является вялотекущая или неактивная множественная миелома множественная миелома.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, приводящего, например, к уменьшению поражения тканей, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания. Воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают астму любого типа или генеза, включая наследственную (неаллергическую) астму и приобретенную (аллергическую) астму, слабую астму, астму средней тяжести, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму напряжения, профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией. Лечение астмы также следует понимать, как включающее лечение субъектов, например, в возрасте младше 4 или 5 лет, у которых наблюдается свистящее дыхание, и которым поставлен или может быть поставлен диагноз "бронхит младенцев", установившаяся категория пациентов, вызывающих большую обеспокоенность медиков, и которых в настоящее время часто называют страдающими от зарождающейся астмы или ранней стадии астмы.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения гетероиммунных заболеваний. Примеры таких гетероиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются только ими, реакцию "трансплантат против хозяина", трансплантацию, трансфузию, анафилаксию, аллергии (например, аллергии на пыльцу растений, латекс, лекарственные средства, пищевые продукты, яды насекомых, шерсть животных, перхоть животных, клещей домашней пыли или тараканов), гиперчувствительность типа I, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит.

Профилактическая эффективность при лечении астмы проявляется в виде сниженной частоты или тяжести симптоматического приступа, например, острого астматического или бронхосуживающего приступа, улучшении функции легких или улучшенной гиперреактивности дыхательных путей. Она также может проявляться в виде уменьшения потребности в другом, симптоматическом лечении, например, в лечении симптоматического приступа или предназначенном для ограничения или подавления симптоматического приступа, когда он происходит, например, противовоспалительном или бронхорасширяющем. Профилактическая эффективность при лечении астмы, в частности, может проявляться у субъектов, подверженных "утренним приступам". "Утренний приступ" является установленным астматическим синдромом, обычным для значительной доли страдающих астмой и характеризующимся приступом астмы, происходящим, например, примерно от 4 до 6 часов утра, т.е. в период времени, обычно значительно удаленный от момента предыдущего введения симптоматического противоастматического средства.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для лечения других воспалительных или обструктивных заболеваний и патологических состояний дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, и они включают острое поражение легких (ALI), острый респираторный дистресс синдром у взрослых (ARDS), хроническое обструктивное легочное заболевание, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей или хроническое обструктивное заболевание легких (COPD, COAD или COLD), включая хронический бронхит или связанную с ним одышку, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей после

лечения другим лекарственным средством, в частности, другим лекарственным средством для ингаляции. Настоящее изобретение также применимо для лечения бронхита любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь только ими, острый, арахидный, катаральный, крупозный, хронический или гнойный
5 бронхит. Другие воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное, заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, хронической или острой, и вызываемое повторяющимся вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая,
10 например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз.

Что касается их противовоспалительной активности, в особенности, в отношении ингибирования активации эозинофилов, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для лечения связанных с
15 эозинофилами нарушений, например, эозинофилии, в частности, связанных с эозинофилами нарушений дыхательных путей (например, включающих болезненную инфильтрацию эозинофилов тканей легких), включая гиперэозинофилию, поскольку она влияет на дыхательные пути и/или легкие, а также, например, связанных с эозинофилами нарушений дыхательных путей,
20 проявляющихся после синдрома Леффлера или одновременных с ним; эозинофильной пневмонии; заражения паразитами ((в частности, многоклеточными), включая тропическую эозинофилию); бронхолегочного аспергиллеза; нодозного полиартериита (включая синдром Черджа-Штресса), эозинофильной гранулемы, эозинофильной астмы, эозинофильного COPD, и
25 связанных с эозинофилами нарушений, влияющих на дыхательные пути, вызванных реакцией на лекарственное средство.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для лечения воспалительных или аллергических патологических состояний кожи, например, псориаза, генерализованного пустулезного псориаза (GPP),
30 бляшечного псориаза, контактного дерматита, атопического дерматита, гнездной алопеции, полиморфной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, красной волчанки, системной красной волчанки, обыкновенной пузырчатки,

листовидной пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза, обыкновенных угрей, гнойного гидраденита, синдрома Свита, гангренозной пиодермии и других воспалительных или аллергических патологических состояний кожи.

- 5 Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно применять для лечения других заболеваний или патологических состояний, таких как заболевания или патологические состояния, включающие воспалительный компонент, например, для лечения заболеваний и патологических состояний глаз, таких как аллергическое заболевание глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, 10 заболеваний, поражающих нос, включая аллергический ринит, и воспалительного заболевания, в которое вовлечены аутоиммунные реакции, или обладающее аутоиммунным компонентом или этиологией, включая аутоиммунные заболевания крови (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную анемию и идиопатическую 15 тромбоцитопению), системной красной волчанки; ревматоидного артрита, полихондрии; склеродермии; гранулематоза Вегенера; дерматомиозита; хронического активного гепатита; злокачественной миастении, синдрома Стивенса-Джонсона, идиопатического спру, аутоиммунного воспалительного 20 заболевания кишечника (например, язвенного колита и болезни Крона), синдрома раздраженной толстой кишки, целиакии, периодонтита, болезни гиалиновых мембран, заболевания почек, гломерулярного заболевания, алкогольного заболевания печени, рассеянного склероза, эндокринной офтальмопатии, болезни Грейвса, саркоидоза, альвеолита, хронического 25 гиперчувствительного пневмонита, рассеянного склероза, первичного билиарного цирроза, увеита (переднего и заднего), синдрома Шегрена, сухого кератоконъюнктивита и весеннего кератоконъюнктивита, интерстициального фиброза легких, псориатического артрита, системного ювенильного идиопатического артрита, криопирин-ассоциированного периодического 30 синдрома, нефрита, васкулита, дивертикулита, интерстициального цистита, гломерулонефрита (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями), хронического гранулематоза, эндометриоза, вызванного

лептоспирозом заболевания почек, глаукомы, заболевания сетчатки, старения, головной боли, боли, комплексного регионального болевого синдрома, гипертрофии сердца, атрофии мышц, нарушений катаболизма, ожирения, замедленного роста плода, гиперхолестеринемии, заболевания сердца,

5 хронической сердечной недостаточности, мезотелиомы, ангидротической эктодермальной дисплазии, болезни Бехчета, недержания пигмента, болезни Педжета, панкреатита, синдрома наследственной периодической лихорадки, астмы (аллергической и неаллергической, слабой астмы, астмы средней тяжести, тяжелой астмы, бронхиальной астмы и астмы напряжения), острого поражения

10 легких, острого респираторного дистресс-синдрома, эозинофилии, гиперчувствительности, анафилаксии, синусита, аллергического заболевания глаз, вызванных диоксидом кремния заболеваний, COPD (уменьшения поражения, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания), заболевания легких,

15 муковисцидоза, вызванного кислотой поражения легких, легочной гипертензии, полиневропатии, катаракт, воспаления мышц в сочетании с системным склерозом, миозита с включенными тельцами, злокачественной миастении, тиреоидита, болезни Аддисона, красного плоского лишая, диабета типа 1 или диабета типа 2, аппендицита, атопического дерматита, астмы, аллергии,

20 блефарита, бронхиолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, хронического отторжения трансплантата, колита, конъюнктивита, болезни Крона, цистита, дакриoadенита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, пурпуры Шенлейна-Геноха,

25 гепатита, гнойного гидраденита, иммуноглобулин-А-нефропатии, интерстициального заболевания легких, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, полимиозита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита,

30 сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, язвенного колита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита.

В некоторых вариантах осуществления воспалительным заболеванием, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем

изобретении, является заболевание кожи. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание кожи выбрано из контактного дерматита, атопического дерматита, гнездной алопеции, полиморфной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, обыкновенной пузырчатки, листовидной пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза, гнойного гидраденита и других воспалительных или аллергических патологических состояний кожи.

В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из острой и хронической подагры, хронического подагрического артрита, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, системного ювенильного идиопатического артрита (SJIA), криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS), возникающей у взрослых болезни Стилла, синдрома активации макрофагов (MAS), первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH), семейной средиземноморской лихорадки, связанного с NLRP12 аутовоспалительного синдрома и остеоартрита.

В некоторых вариантах осуществления воспалительным заболеванием, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, является опосредуемое с помощью TNF17 заболевание. В некоторых вариантах осуществления опосредуемое с помощью TNF17 заболевание выбрано из системной красной волчанки, рассеянного склероза, псориаза, гнойного гидраденита и воспалительной болезни кишечника (включая болезнь Крона или язвенный колит).

В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из синдрома Шегрена, аллергических нарушений, остеоартрита, патологических состояний глаз, таких как аллергическое заболевание глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, и заболеваний, поражающих нос, таких как аллергический ринит или хронический риносинусит с полипами в носу (CPSwNP).

Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, рестеноз, кардиомегалию, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемический удар, застойную сердечную недостаточность, стенокардию, реокклюзию после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзию после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, удар, транзиторную ишемию, окклюзионное нарушение периферических артерий, легочную эмболию и тромбоз глубоких вен.

В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, включает, но не ограничиваются только ими, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, ишемию головного мозга и нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим поражением, нейротоксичностью глутамата, гипоксией, эпилепсией, лечением диабета, метаболическим синдромом, ожирением, трансплантацией органа и реакцией "трансплантат против хозяина".

Утрата функции IRAK4 приводит к повышенным содержаниям $A\beta$ *in vivo* в модели болезни Альцгеймера на мышах и связано с ослаблением микроглиоза и астроглиоза у состарившихся мышей. Анализ микроглии, выделенной из головного мозга взрослых мышей, выявил наличие измененной схемы экспрессирования гена, связанной с изменением фенотипа микроглии, это связано с экспрессированием факторов транскрипции IRF, которые определяют фенотип микроглии. Кроме того, утрата функции IRAK4 также способствует клиренсу амилоида, включая усиленное экспрессирование обеспечивающих разложение инсулина ферментов (Cameron *et al.* "Loss of Interleukin Receptor-Associated Kinase 4 Signaling Suppresses Amyloid Pathology and Alters Microglial Phenotype in a Mouse Model of Alzheimer's Disease" Journal of Neuroscience (2012) 32(43), 15112-15123).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения или ослабления тяжести болезни Альцгеймера, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически

приемлемой соли, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, обычно возникающего в связи с трансплантацией.

5 В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, обычно возникающее в связи с трансплантацией, выбрано из трансплантации органа, отторжения трансплантата органа и реакции "трансплантат против хозяина".

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения метаболического заболевания. В некоторых вариантах осуществления метаболическое заболевание выбрано из диабета типа 1, диабета типа 2, метаболического синдрома и ожирения.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения вирусного заболевания. В некоторых вариантах осуществления вирусной инфекцией является инфекция ВИЧ.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения, соответствующего определением, приведенным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, или сольвата для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения
20 пролиферативного заболевания, воспалительного заболевания, обструктивного респираторного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, метаболического заболевания, неврологического заболевания, нейродегенеративного заболевания, вирусного заболевания или нарушения, обычно возникающего в связи с трансплантацией.

25 Множественное разложение

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, которые моделируют направленное убиквитинирование и разложение одной или более киназ IRAK. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, модулирует направленное
30 убиквитинирование и разложение одной или более киназ IRAK и одного или более дополнительных белков. В некоторых случаях соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, модулирует направленное убиквитинирование и

разложение IRAK4 и одного, двух, трех, четыре или пяти дополнительных белков.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются средствами, обеспечивающими разложение, тройного действия. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, которые обеспечивают разложение киназы IRAK вместе с разложением IKZF1 и IKZF3 с использованием средств, обеспечивающих разложение IRAK, на основе IMiD. Некоторыми из наиболее часто используемых лигандов E3-лигазы являются талидомид и его производные, леналидомид и помалидомид, обычно называемые IMiD (иммуномодулирующие имидные лекарственные средства). Эти средства представляют собой малые молекулы-лиганды цереблona (CRBN) (Ito et al. "Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity" Science 2010, 327(5971):1345-1350), субстратного адаптора для убиквитарно экспрессирующейся куллин-RING лигазы-4 (CUL4)-RBX1-DDB1-CRBN (CUL4CRBN) E3-лигазы. Показано, что талидомид взаимодействует с CRBN с образованием новой поверхности, это приводит к взаимодействиям с неосубстратами, такими как Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3), и к их убиквитинированию и последующему протеасомальному разложению (Krönke *et al.* "Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells" Science 2014, 343(6168):301-305; и Lu *et al.* "The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins" Science, 2014; 343(6168):305-309). Эта активность сама по себе обеспечивает сильное противоопухолевое воздействие при некоторых "жидких" злокачественных опухолях, и леналидомид (ревлимид®) утвержден Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США к применению для лечения ЛКМ (лимфома из клеток зоны мантии), множественной миеломы и миелодиспластических синдромов с делецией хромосомы 5q. Леналидомид также проходит последнюю фазу клинических исследований ряда лимфом, включая ЛКМ и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому с фенотипом активированных В-клеток (ABC DLBCL).

В некоторых случаях разложение только IRAK4 является недостаточным для уничтожения клеток DLBCL линии OCI-LY10 с мутацией MYD88 L265P *in vitro* или во введенном в бок ксенотрансплантате *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления связывающие IRAK4 фрагменты соединенные с не являющимся IMiD связывающими CRBN соединениями, опосредуют эффективное уменьшение количества IRAK4, однако обладают слабым воздействием или не обладают воздействием на жизнеспособность клеток DLBCL линии OCI-LY10 и SU-DHL-2 с мутацией MYD88 L265P *in vitro*.

В некоторых вариантах осуществления средства, обеспечивающие разложение, не на основе IMiD, влияют на разложение IRAK в клетках линии ABC DLBCL с мутацией MYD88 в ксенотрансплантате опухоли, однако не обеспечивают к ремиссию. Это находится в соответствии с литературными данными, указывающими на отсутствие воздействия на рост клеток OCI-LY10 или клеток других линий с мутацией MYD88, если ген, кодирующий IRAK4 удаляют на уровне ДНК по методике редактирования CRISPR/Cas9 (Phelan *et al.* "A multiprotein supercomplex controlling oncogenic signaling in lymphoma" Nature, 2018, 7718:387-391).

Показано, что при активации мутаций MYD88 усиливается продуцирование бета-IFN, проапоптического цитокина, в клетках ABC DLBCL (Yang *et al.* "Exploiting synthetic lethality for the therapy of ABC diffuse large B cell lymphoma" Cancer Cell 2012, 21(6):723-737). Клетки становятся устойчивыми к этому воздействию вследствие опосредуемой рекомбинантной MYD88 активацией передачи сигнала NF-κB посредством IRF4 и SPIB, трансактивирующих CARD11 (Yang, Cancer Cell 2012). Также известно, что IMiD усиливают ответ IFN в клетках ABC DLBCL с мутацией MYD88 до степени, достаточной для усиления апоптоза (Yang, Cancer Cell 2012; и Hagner *et al.* "CC-122, a pleiotropic pathway modifier, mimics an interferon response and has antitumor activity in DLBCL" Blood 2015, 126:779-789). Показано, что это воздействие происходит синергично с ингибированием передачи сигнала NF-κB и дополнительно приводит к гибели клеток DLBCL (Yang, Cancer Cell 2012).

В некоторых случаях показано, что комбинация IMiD и малой молекулы-ингибитора киназы IRAK4 незначительно воздействует на жизнеспособность клеток линий ABC DLBCL с мутацией MYD88, таких как OCI-LY10, или вообще

не воздействует. В некоторых вариантах осуществления комбинация ингибитора IRAK4 и IMiD является менее эффективной, чем объединенное в одно целое средство, обеспечивающее разложение IRAK4, на основе IMiD.

В некоторых вариантах осуществления комбинация разложения киназы IRAK и разложения IKZF1 и IKZF3 с использованием объединенного в одно
5 целое средства, обеспечивающего разложение IRAK4, на основе IMiD, обладает существенной активностью одного средства по отношению к клеткам линий ABC DLBCL с мутацией MYD88 *in vitro* и в ксенотрансплантате OCI-LY10 *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления объединенная в одно целое средство
10 комбинация связывающего CRBN средства на основе IMiD и фрагмента, связывающего IRAK4, представляет собой средства, обеспечивающие разложение IRAK4, которые задерживают разложение Ikaros (IKZF1) и других известных неосубстратов IMiD, при этом они сильнее индуцируют ответ интерферона, чем в случае использования только помалидомида. В некоторых
15 вариантах осуществления средства, обеспечивающего разложение IRAK4, на основе IMiD являются эффективными для уничтожения клеток линий ABC DLBCL с мутацией MYD88 *in vitro*, это указывает на увеличенную активность по сравнению с обеспеченной при объединении используемых в качестве отдельных средств ингибитора IRAK4 и IMiD.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в
20 настоящем изобретении, содержащее связывающий E3-лигазу фрагмент на основе IMiD, обеспечивает разложение IRAK4, Ikaros и Aiolos в клетках ксенотрансплантата линии ABC DLBCL с мутацией MYD88 *in vivo* и существенно увеличивает количество индуцированных интерфероном белков, примеры которых включают IFIT1 (индуцируемый интерфероном транскрипт 1)
25 и IFIT3 (индуцируемый интерфероном транскрипт 3). В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, содержащее связывающий E3-лигазу фрагмент на основе IMiD, при его использовании в качестве одного средства обеспечивает регрессию ксенотрансплантатов опухоли.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в
30 настоящем изобретении, обладают синергетическим воздействием, обеспечивающим комбинацию разложения IRAK4 и индуцирования посредством IMiD ответа интерферона, направляющего обладающее противоопухолевой

активностью одно средство в клетки DLBCL с мутацией MYD88 и, возможно, в другие злокачественные гем-опухоли. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, содержащее связывающий E3-лигазу фрагмент на основе IMiD, обеспечивает разложение IRAK4, Ikaros и Aiolos и действует синергетически. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, содержащее связывающий IRAK4 фрагмент и связывающий E3-лигазу фрагмент на основе IMiD, обеспечивает разложение IRAK4, Ikaros, и Aiolos при эффективности, улучшенной по сравнению с эффективностью соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, содержащего такой же связывающий IRAK4 фрагмент и связывающий E3-лигазу фрагмент не на основе IMiD, и такой же связывающий E3-лигазу фрагмент на основе IMiD в качестве одного средства.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидных и несольдных опухолей у нуждающегося в этом пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения макроглобулинемии Вальденстрема с мутацией MYD88 у нуждающегося в этом пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения AML или его разновидности у нуждающегося в этом пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения немелкоклеточного рака легких (NSCLC) у нуждающегося в этом пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

30 Комбинированные средства лечения

В зависимости от конкретного подвергающегося лечению патологического состояния или заболевания в комбинации с соединениями и композициями, предлагаемыми в настоящем изобретении, можно вводить дополнительные

терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения этого патологического состояния. При использовании в настоящем изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или патологического состояния, представляют собой известные, как "подходящие для подвергающегося лечению заболевания или патологического состояния".

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, или содержащую ее композицию вводят в комбинации с другим терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве и проводимое одновременно или последовательно совместное введение одного или более дополнительных терапевтических средств, таких как описанные в настоящем изобретении, в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение одного дополнительного терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение двух дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и дополнительного терапевтического средства или средств обладает синергетическим эффектом.

Приведенные в качестве примеров средства, содержащиеся в комбинациях, предлагаемых в настоящем изобретении, также можно объединить с включающими, но не ограничивающимися только ими, следующие: средства лечения болезни Альцгеймера, такие как арицепт® и экселон®; средства лечения ВИЧ, такие как ритонавир; средства лечения болезни Паркинсона, такие как L-ДОПА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; средства лечения рассеянного склероза (MS), такие как интерферон бета (например, авонекс® и ребиф®), копаксон® и митоксантрон; средства лечения астмы, такие как албутерол и сингуляр®; средства лечения шизофрении, такие как zipрекса, риспердал, сероквель и

галоперидол; противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды, блокаторы TNF, антагонист рецептора IL-1, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммунодепрессивные средства, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолят мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы MAO, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и противопаркинсонические средства; средства лечения сердечно-сосудистого заболевания, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ACE, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; средства лечения заболевания печени, такие кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные средства; средства лечения нарушений крови, такие как кортикостероиды, противолейкозные средства и факторы роста; средства, которые продлевают действие или улучшают фармакокинетические характеристики, такие как ингибиторы цитохрома P450 (т.е. ингибиторы метаболического расщепления) и ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол и ритонавир), и средства лечения иммунодефицитных нарушений, такие как гамма-глобулин.

В некоторых вариантах осуществления комбинированные средства лечения, предлагаемые в настоящем изобретении, или содержащие их фармацевтически приемлемые композиции, вводят в комбинации с моноклональными антителами или лекарственными средствами на основе мРНК (малая интерферирующая молекула рибонуклеиновой кислоты).

Эти дополнительные средства можно вводить отдельно от комбинированного средства лечения, предлагаемого в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, эти средства могут являться частью одной дозированной формы, смешанными с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то два активных средства можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, обычно равный 5 ч.

При использовании в настоящем изобретении термин "комбинация", "комбинированный" и родственные термины означают одновременное или

последовательное введение терапевтических средств, предлагаемых в настоящем изобретении. Так, например, комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить вместе с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно, в виде отдельных разовых дозированных форм или совместно в виде одной разовой дозированной формы.

Количество дополнительного терапевтического средства, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, не превышает количество, которое обычно вводят при использовании композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства.

Предпочтительно, если количество дополнительного терапевтического средства в композициях, раскрытых в настоящем изобретении, находятся в диапазоне примерно от 50 до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства.

Одно или более других терапевтических средств можно вводить отдельно от соединения или композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, одно или более других терапевтических средств могут являться частью одной дозированной формы, и могут быть смешаны с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то одно или более других терапевтических средств и соединение или композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, равный, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 ч. В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств и соединение или композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят с использованием режима введения нескольких дозированных форм через промежуток времени между их введениями, равный более 24 ч.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств. Терапевтическое средство можно

вводить вместе с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, или его можно вводить до или после введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли. Подходящие терапевтические средства более
5 подробно описаны ниже. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить вплоть до 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5, ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч до введения терапевтического средства. В других вариантах осуществления
10 соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить вплоть до 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5, ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч после введения терапевтического средства.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к
15 способу лечения воспалительного заболевания, нарушения или патологического состояния, проводимого путем введения нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств. Такими дополнительными терапевтическими средствами могут являться малые
20 молекулы или рекомбинантные биологические средства и они включают, например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, колхицин (колкрис®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., пробенецид,
25 аллопуринол, фебуксостат (юлорик®), сульфасалазин (азульфидин®), противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), метотрексат (ревматрекс®), соли золота, такие как тиоглюкозид золота (солганал®), тиомалат золота (миохризин®) и ауранофин (ридаура®), D-пеницилламин (депен® или купримин®), азатиоприн (имуран®),
30 циклофосфамид (цитоксан®), хлорамбуцил (лейкеран®), циклоспорин (сандиммун®), лефлуномид (арава®) и средства "против TNF", такие как этанерцепт (энбрел®), инфликсимаб (ремикаде®), голимумаб (симпони®), цертолизумабпэгол (цимзия®) и адалимумаб (гумира®), средства "против IL-1",

такие как анакинра (кинерет®) и рилонацепт (аркалист®), канакинумаб (иларис®), ингибиторы Jak, такие как тофацитиниб, антитела, такие как ритуксимаб (ритуксан®), средства "против Т-клеток", такие как абатацепт (оренция®), средства "против IL-6", такие как тоцилизумаб (актемра®),

5 диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (синвиск® или гиалган®), моноклональные антитела, такие как танезумаб, антикоагулянты, такие как гепарин (кальцинпарин® или ликваемин®) и варфарин (кумадин®), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (ломотил®) и лоперамид (имодиум®), средства, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин,

10 алосетрон (лотронекс®), лубипростон (амитиза®), слабительные, такие как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (миралакс®), дулколакс®, корректол® и сенокот®, антихолинергические или антиспазматические средства, такие как дицикломин (бентил®), сингуляр®, бета-2-агонисты, такие как албутерол (вентолин® ГФА (гидрофторалкан), провентил® ГФА), левалбутерол

15 (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутеролацетат (максаир®), тербуталинсульфат (бретаир®), салметерол-ксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®), антихолинергические средства, такие как ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), вводимые путем ингаляции

20 кортикостероиды, такие как беклометазондипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолонацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®) и флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт®, дулера®, кромолин-натрий (интал®), метилксантины, такие как теофиллин (теодур®, теолаир®, слоу-бид®, унифил®, тео-24®) и аминофиллин, антитела к IgE, такие как омализумаб (ксолаир®), нуклеозидные ингибиторы обратной

25 транскриптазы, такие как зидовудин (ретровир®), абакавир (зиаген®), абакавир/ламивудин (эпзиком®), абакавир/ламивудин/зидовудин (тризивир®), диданозин (видекс®), эмтрицитабин (эмтрива®), ламивудин (эпивир®), ламивудин/зидовудин (комбивир®), ставудин (зерит®) и залцитабин (хивид®), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин

30 (рескриптор®), эфавиренз (суствива®), невирапин (вирамун®) и этравирин (интеленс®), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (виреад®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (агенераза®), атазанавир (реатаз®), дарунавир (презиста®), фосампренавир (лексива®),

индинавир (криксиван®), лопинавир и ритонавир (калетра®), нелфинавир (вирацепт®), ритонавир (норвир®), саквинавир (фортоваза® или инвираза®) и типранавир (аптивус®), ингибиторы входа, такие как энфувиртид (фузеон®) и маравирок (селзенстри®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (исентресс®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), бортезомиб (велкаде®) и дексаметазон (декадрон®) в комбинации с леналидомидом (ревлимид®) или любую их комбинацию (комбинации).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения подагры, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НСПВЛС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, колхицина (колкрис®), кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., пробенецида, аллопуринола и фебуксостата (юлорик®).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ревматоидного артрита, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НСПВЛС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., сульфасалазина (азульфидин®), противомаларийных средств, таких как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), метотрексата (ревматрекс®), солей золота, таких как тиоглюкозид золота (солганал®), тиомалат золота (миохризин®) и ауранофин (ридаура®), D-пенициллина (депен® или купримин®), азатиоприна (имуран®), циклофосфида (цитоксан®), хлорамбуцила (лейкеран®), циклоспорина (сандиммун®), лефлуномида (арава®) и средств "против TNF", таких как этанерцепт (энбрел®), инфликсимаб (ремикаде®), голимумаб (симпони®), цертолизумаб-пэгол (цимзия®) и адалимумаб (гумира®), средств "против IL-1", таких как анакинра (кинерет®) и рилонацепт (аркалист®),

антител, таких как ритуксимаб (ритуксан®), средств "против Т-клеток", таких как абатацепт (оренция®), и средств "против IL-6", таких как тоцилизумаб (актемра®).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения остеоартрита, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НСПВЛС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, диклофенака, кортизона, гиалуроновой кислоты (синвиск® или гиалган®) и моноклональных антител, таких как танезумаб.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения волчанки, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НСПВЛС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., противомаларийных средств, таких как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), циклофосфамида (цитоксан®), метотрексата (ревматрекс®), азатиоприна (имуран®) и антикоагулянтов, таких как гепарин (кальцинпарин® или ликваемин®) и варфарин (кумадин®).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительной болезни кишечника, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из мезаламина (азакол®) сульфасалазина (азульфидин®), противодиарейных средств, таких как дифеноксилат (ломотил®) и лоперамид (имодиум®), средств, связывающих желчные кислоты, таких как холестирамин, алосетрон (лотронекс®), лубипростон (амитиза®), слабительных, таких как взвесь магnezии,

полиэтиленгликоля (миралакс®), дулколакса®, корректола® и сенокота®, и антихолинергических или антиспазматических средств, таких как дицикломин (бентил®), средств "против TNF", стероидов и антибиотиков, таких как флагил или ципрофлоксацин.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения астмы, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из антител к IL-33, таких как REGN3500 (SAR440340) или CNTO
10 7160, сингуляр®, бета-2-агонистов, таких как албутерол (вентолин® ГФА, провентил® ГФА), левалбутерол (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутеролацетат (максаир®), тербуталинсульфат (бретаир®), салметеролксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®), антихолинергических средств, таких как ипратропийбромид (атровент®) и
15 тиотропий (спирива®), вводимых путем ингаляции кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, беклометазондипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолонацетонида (азмакорт®), мометазона (астманекс®), будесонида (пульмикорт®), флунизолида (азробид®), афвиара®, симбикорта® и дулера®, кромолин-натрий (интал®), метилксантинов, таких как теофиллин (тео-
20 дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин, и антител к IgE, таких как омализумаб (ксолаир®).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения COPD, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически
25 приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из бета-2-агонистов, таких как албутерол (вентолин® ГФА, провентил® ГФА), левалбутерол (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутеролацетат (максаир®), тербуталинсульфат (бретаир®), салметеролксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®),
30 антихолинергических средств, таких как ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), метилксантинов, таких как теофиллин (тео-дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин, вводимых путем ингаляции кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон,

беклометазондипропионат (бекловент®), квар® и ванцерил®),
триамцинолонацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид
(пульмикорт®), флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт® и дулера®. В
некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к
5 способу лечения эозинофильного COPD, включающему введение
нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем
изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более
дополнительных терапевтических средств, выбранных из антител к IL-33, таких
как REGN3500 (SAR440340) или CNTO 7160. В некоторых вариантах
10 осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения
эозинофильной астмы, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту
соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически
приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств,
выбранных из антител к IL-33, таких как REGN3500 (SAR440340) или CNTO
15 7160.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к
способу лечения ВИЧ, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту
соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически
приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств,
20 выбранных из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как
зидовудин (ретровир®), абакавир (зиаген®), абакавир/ламивудин (эпзиком®),
абакавир/ламивудин/зидовудин (тризивир®), диданозин (видекс®),
эмтрицитабин (эмтрива®), ламивудин (эпивир®), ламивудин/зидовудин
(комбивир®), ставудин (зерит®) и залцитабин (хивид®), ненуклеозидные
25 ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (рескриптор®),
эфавиренз (сустива®), невирапин (вирамун®) и этравирин (интеленс®),
нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как тенофовир
(виреад®), ингибиторов протеазы, таких как ампренавир (агенераза®),
атазанавир (реатаз®), дарунавир (презиста®), фосампренавир (лексива®),
30 индинавир (криксиван®), лопинавир и ритонавир (калетра®), нелфинавир
(вирацепт®), ритонавир (норвир®), саквинавир (фортоваза® или инвираза®) и
типранавир (аптивус®), ингибиторов входа, таких как энфувиртид (фузеон®) и

маравирок (селзентри®), ингибиторов интегразы, таких как ралтегравир (исентресс®), и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гемобластоза, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из ритуксимаба (ритуксан®), циклофосфида (цитоксан®), доксорубина (гидродаунорубин®), винкристина (онковин®), преднизона, ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитора ВТК, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидной опухоли, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из ритуксимаба (ритуксан®), циклофосфида (цитоксан®), доксорубина (гидродаунорубин®), винкристина (онковин®), преднизона, ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитора ВТК, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гемобластоза, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog (Hh). В некоторых вариантах осуществления гемобластозом является DLBCL (публикация Ramirez *et al* "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), опубликованная в интернете 17 июля, и во всей ее полноте включенная в настоящее изобретение в качестве ссылки).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой

соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из ритуксимаба (ритуксан®), циклофосфамида (цитоксан®), доксорубицина (гидродаунорубицин®), винкристина (онковин®), преднизона, ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog и их комбинации.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения DLBCL, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и проведение химиотерапевтической схемы с использованием CHOP (циклофосфамид, гидродаунорубицин®, онковин® и
10 преднизон или преднизолон) или R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, гидродаунорубицин®, онковин® и преднизон или преднизолон).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения DLBCL, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его
15 фармацевтически приемлемой соли и проведение химиотерапевтической схемы с использованием ритуксимаб/бендамустин.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения DLBCL, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его
20 фармацевтически приемлемой соли и ингибитора ВТК (например, ибрутиниба).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения DLBCL, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и антител к CD20 (например, ритуксимаба).
25

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения DLBCL, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и антител к CD79B ADC (например, полатузумаба).
30

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения DLBCL, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его

фармацевтически приемлемой соли и ингибитора BCL2 (например, венетоклакса).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения DLBCL, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и леналидомида или помалидомида.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения DLBCL, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PI3K (например, умбрализоба).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с Т-клетками или их недостатком, описанного в настоящем изобретении, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PI3K (например, умбрализоба).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения DLBCL, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора протеасомы (например, бортезомиба).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с Т-клетками или их недостатком, описанного в настоящем изобретении, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора протеасомы (например, бортезомиба).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения множественной миеломы, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из бортезомиба (велкаде®) идексаметазона (декадрон®), ингибитора пути передачи сигнала

Hedgehog, ингибитора ВТК, ингибитора JAK/pap-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK в комбинации с леналидомидом (ревлиимид®).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения макроглобулинемии Вальденстрема, включающему введение
5 нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из хлорамбуцила (лейкеран®), циклофосфида (цитоксан®, неосар®), флударабина (флудара®), кладрибина (лейстатин®), ритуксимаба (ритуксан®), ингибитора пути передачи
10 сигнала Hedgehog, ингибитора ВТК, ингибитора JAK/pap-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K и ингибитора SYK.

В некоторых вариантах осуществления одним или более другим терапевтическим средством является антагонист пути передачи сигнала Hedgehog. Утвержденные к применению ингибиторы пути передачи сигнала
15 Hedgehog, которые можно применять в настоящем изобретении, включают сонидегиб (одомзо®, Sun Pharmaceuticals) и висмодегиб (эриведж®, Genentech), оба предназначены для лечения базально-клеточной карциномы.

В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы
20 (PARP, АДФ = аденозиндифосфат). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP выбран из числа следующих: олапариб (линпарза®, AstraZeneca); рукапариб (рубрака®, Clovis Oncology); нирапариб (зеджула®, Tesaro); талазопариб (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариб (ABT-888, AbbVie) и BGB-290 (BeiGene, Inc.).

В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC выбран из числа
25 следующих: вориностат (золинза®, Merck); ромидеписин (истодакс®, Celgene); панобиностат (фаридак®, Novartis); белиностат (белеодак®, Spectrum
30 Pharmaceuticals); энтиностат (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333) и хидамид (эпидаза®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор CDK, такой как ингибитор

CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 выбран из числа следующих: палбоциклиб (ибранс®, Pfizer); рибоциклиб (кисквали®, Novartis); абемациклиб (Ly2835219, Eli Lilly) и трилациклиб (G1T28, G1 Therapeutics).

5 В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор фолиевой кислоты. Утвержденные к применению ингибиторы фолиевой кислоты, применимые в настоящем изобретении, включают пеметрексед (алимта®, Eli Lilly).

10 В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор хемокинового рецептора CC 4 (CCR4). Исследуемые ингибиторы CCR4, которые могут являться применимыми в настоящем изобретении, включают могамулизумаб (потелигео®, Kyowa Hakko Kirin, Japan).

15 В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор изоцитратдегидрогеназы (IDH). Исследуемые ингибиторы IDH, которые можно применять в настоящем изобретении, включают AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

20 В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор аргиназы. Исследуемые ингибиторы аргиназы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают AEB1102 (пэгилированная рекомбинантная аргиназа, Aeglea Biotherapeutics), который проходит фазу 1 клинических исследований острого миелолейкоза и миелодиспластического синдрома (NCT02732184), и солидных опухолей (NCT02561234); и CB-1158 (Calithera Biosciences).

25 В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор глутаминазы. Исследуемые ингибиторы глутаминазы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают CB-839 (Calithera Biosciences).

30 В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является антитело, которое связывается с опухолевыми антигенами, которые представляют собой белки, экспрессирующиеся на

поверхности опухолевых клеток. Утвержденные к применению антитела, которые связываются с опухолевыми антигенами, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ритуксимаб (ритуксан®, Genentech/BiogenIdex); офатумумаб (антитело к CD20, арзерпа®, GlaxoSmithKline); обинутузумаб (антитело к CD20, газива®, Genentech), ибритумомаб (антитело к CD20 и иттрий-90, зевалин®, Spectrum Pharmaceuticals); даратумумаб (антитело к CD38, дарзалекс®, Janssen Biotech), динутуксимаб (антитело к гликолипиду GD2, унитуксин®, United Therapeutics); трастузумаб (антитело к HER2, герцептин®, Genentech); адо-трастузумаб-эмтанзин (антитело к HER2, слитое с эмтанзином, кадцила®, Genentech); и пертузумаб (антитело к HER2, перьета®, Genentech) и брентуксимаб-ведотин (конъюгат антитело к CD30 - лекарственное средство, адцетрис®, Seattle Genetics).

В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор топоизомеразы. Утвержденные к применению ингибиторы топоизомеразы, применимые в настоящем изобретении, включают иринотекан (онивид®, Merrimack Pharmaceuticals); топотекан (гикамтин®, GlaxoSmithKline). Исследуемые ингибиторы топоизомеразы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают пиксантрон (пиксуври®, CTI Biopharma).

В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор антиапоптических белков, таких как BCL-2. Утвержденные к применению противоапоптозные средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают венетоклакс (венклекста®, AbbVie/Genentech) и блинатумомаб (блинцито®, Amgen). Другие терапевтические средства, направленно действующие на апоптические белки, которые изучали в клинических исследованиях, и которые можно применять в настоящем изобретении, включают навитоклакс (ABT-263, Abbott), ингибитор BCL-2 (NCT02079740).

В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор андрогенового рецептора. Утвержденные к применению ингибиторы андрогенового рецептора, применимые в настоящем изобретении, включают энзалутамид (кстанди®,

Astellas/Medivation); утвержденные к применению ингибиторы синтеза андрогена включают абиратерон (зитига®, Centocor/Ortho); утвержденный к применению антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) (дегараликс, фирмагон®, Ferring Pharmaceuticals).

5 В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является селективный модулятор эстрогенового рецептора (SERM), который препятствует синтезу или активности эстрогенов. Утвержденные к применению SERM, применимые в настоящем изобретении, включают ралоксифен (эвиста®, Eli Lilly).

10 В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор резорбции кости. Утвержденным к применению терапевтическим средством, которое ингибирует резорбцию кости, является деносумаб (ксгева®, Amgen), антитело, которое связывается с RANKL, предотвращает связывание с его рецептором RANK, находящимся на
15 поверхности остеокластов, их предшественников и подобных остеокластам гигантских клеток, которые опосредуют костную патологию при солидных опухолях с метастазами в кости. Другие утвержденные к применению терапевтические средства, которые ингибируют резорбцию кости, включают бисфосфонаты, такие как золедроновая кислота (зомета®, Novartis).

20 В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор взаимодействия между двумя первичными супрессорными белками p53, MDMX и MDM2. Исследуемые ингибиторы супрессорных белков p53, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ALRN-6924 (Aileron), сшитый пептид, который с
25 одинаковой эффективностью связывается с MDMX и MDM2 и нарушает их взаимодействие с p53. В настоящее время ALRN-6924 изучают в клинических исследованиях лечения AML, прогрессирующего миелодиспластического синдрома (MDS) и периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ) (NCT02909972; NCT02264613).

30 В некоторых вариантах осуществления одним или более других терапевтических средств является ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (TGF-бета или TGFβ). Исследуемые ингибиторы белков TGF-бета, которые можно применять в настоящем изобретении, включают NIS793

(Novartis), антитело к TGF-бета, которое изучают в клинических исследованиях лечения различных раковых заболеваний, включая рак молочной железы, легких, гепатоцеллюлярный, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, предстательной железы и почки (NCT 02947165). В некоторых вариантах

5 осуществления ингибитором белков TGF-бета является фрезолиумаб (GC1008; Sanofi-Genzyme), который используют в исследованиях меланомы (NCT00923169); почечноклеточной карциномы (NCT00356460) и немелкоклеточного рака легких (NCT02581787). Кроме того, в некоторых

10 вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством является "ловушка" TGF-бета, такая как описанная в публикации Connolly et al. (2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978. Одним терапевтическим соединением, которое в настоящее время изучают в клинических исследованиях лечения солидных опухолей, является M7824 (Merck KgaA, ранее MSB0011459X), который представляет собой биспецифичное соединение-"ловушку" по

15 отношению к PD-L1/TGFβ (NCT02699515) и (NCT02517398). M7824 состоит из полностью гуманизированных антител IgG1 к PD-L1, слитых с внеклеточным доменом рецептора II TGF-бета человека, который действует, как "ловушка" TGFβ.

В некоторых вариантах осуществления одно или более других

20 терапевтических средств выбрано из числа следующих: глембатумумаб-ведотин-монометил-ауристатин E (MMAE) (Celldex), антитело к гликопротеину NMB (gpNMB) (CR011), связанный с цитотоксическим MMAE. gpNMB представляет собой белок, сверхэкспрессирующийся при опухолях множества типов, связанный со способностью раковых клеток метастазировать.

25 В некоторых вариантах осуществления одним или более другим терапевтическим средством является антипролиферативное соединение. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются только ими ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные по отношению к

30 микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения,

направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; анти-андрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матричной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологической реакции; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасомы; соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, выпускающиеся фирмой Conforma Therapeutics; темозоломид (темодал®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921, выпускающиеся фирмой GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин, выпускающиеся фирмой CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886, выпускающийся фирмой Array BioPharma, AZD6244, выпускающийся фирмой AstraZeneca, PD181461, выпускающийся фирмой Pfizer, и лейковорин.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из донепезила (арицепт®), ривастигмина (экселон®), галантамина (разадин®), такрина (когнекс®) и мемантина (наменда®).

В некоторых вариантах осуществления одним или более другим терапевтическим средством является таксановое соединение, которое вызывает разрушение микротрубочек, которые необходимы для деления клеток. В некоторых вариантах осуществления таксановое соединение выбрано из паклитакселя (таксол®, Bristol-Myers Squibb), доцетакселя (таксотер®, Sanofi-Aventis; доцефреза®, Sun Pharmaceutical), связанного с альбумином паклитакселя

(абраксан®; Abraxis/Celgene), кабазитаксел (евтана®, Sanofi-Aventis) и SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

В некоторых вариантах осуществления одним или более другим терапевтическим средством является нуклеозидный ингибитор или
5 терапевтическое средство, которое препятствует нормальному синтезу ДНК, синтезу белков, репликации клеток или другим образом ингибирует быстро пролиферирующие клетки.

В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный ингибитор выбран из трабектедина (алкилирующее средство для гуанидина, йонделис®, Janssen
10 Oncology), мехлорэтамину (алкилирующее средство, валхлор®, Aktelion Pharmaceuticals); винкристина (онковин®, Eli Lilly; винкасар®, Teva Pharmaceuticals; маркибо®, Talon Therapeutics); темозоломида (пролекарство для алкилирующего средства - 5-(3-метилтриазен-1-ил)-имидазол-4-карбоксамид (МТИК), темодар®, Merck); цитарабина для введения путем инъекции (ара-С,
15 антиметаболический аналог цитидина, Pfizer); ломустина (алкилирующее средство, цееНУ®, Bristol-Myers Squibb; глеостин®, NextSource Biotechnology); азациитидина (пиримидиннуклеозидный аналог цитидина, видаза®, Celgene); омацетаксин-мепесукцинат (сложный эфир цеталотаксина) (ингибитор протеинсинтазы, синрибо®, Teva Pharmaceuticals); аспарагиназа *Erwinia*
20 *chrysanthemi* (фермент для уменьшения количества аспарагина, элспар®, Lundbeck; эрвиназа®, EUSA Pharma); эрибулинмезилата (ингибитор микротрубочек, антимитотическое средство на основе тубулина, халавен®, Eisai); кабазитакселя (ингибитор микротрубочек, антимитотическое средство на основе тубулина, евтана®, Sanofi-Aventis); капецетабина (ингибитор
25 тимидилатсинтазы, кселода®, Genentech); бендамустина (бифункциональное производное мехлорэтамину, полагают, что оно образует промежуточные сшивки ДНК, треанда®, Cephalon/Teva); иксабепилона (полусинтетический аналог эпотилона В, ингибитор микротрубочек, антимитотическое средство на основе тубулина, иксемпра®, Bristol-Myers Squibb); неларабина (пролекарство аналога дезоксигуанозина, нуклеозидный ингибитор метаболизма, арранон®, Novartis);
30 клорафабина (пролекарство ингибитора рибонуклеотидредуктазы, конкурентный ингибитор дезоксицитидина, клорал®, Sanofi-Aventis); и трифлуридина и

типирацила (аналог нуклеозида на основе тимидина и ингибитора тимидинфосфорилазы, лонсурф®, Taiho Oncology).

В некоторых вариантах осуществления одним или более другим терапевтическим средством является ингибитор киназы или антагонист VEGF-R.

5 Утвержденные к применению ингибиторы VEGF и ингибиторы киназы, применимые в настоящем изобретении, включают: бевацизумаб (авастин®, Genentech/Roche) моноклональное антитело к VEGF; рамуцирумаб (цирамза®, Eli Lilly), антитело к VEGFR-2 и зив-афлиберцепт, также известный, как VEGF Трап (залтрап®, Regeneron/Sanofi); ингибиторы VEGFR, такие как регорафениб
10 (стиварга®, Bayer); вандетаниб (капрелса®, AstraZeneca); акситиниб (инлита®, Pfizer); и ленватиниб (ленвима®, Eisai); ингибиторы Raf, такие как сорафениб (неваксар®, Bayer AG и Онух); дабрафениб (тафинлар®, Novartis) и вемурафениб (зелбораф®, Genentech/Roche); ингибиторы MEK, такие как кобиметаниб (котеллик®, Elexis/Genentech/Roche); траметиниб (мекинист®, Novartis);
15 ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl, такие как иматиниб (глеевек®, Novartis); нилотиниб (тасигна®, Novartis); дасатиниб (сприцел®, BristolMyersSquibb); босутиниб (босулиф®, Pfizer) и понатиниб (айклусиг®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы Her2 и EGFR, такие как гефитиниб (иресса®, AstraZeneca); эрлотиниб (таркева®, Genentech/Roche/Astellas); лапатиниб (тайкерб®, Novartis);
20 афатиниб (гилотриф®, Boehringer Ingelheim); осимертиниб (направленно действующий на активированный EGFR, тагриссо®, AstraZeneca) и бригаиниб (алунбриг®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы c-Met и VEGFR2, такие как кабозанитиб (кометрик®, Elexis); и ингибиторы множества киназ, такие как сунитиниб (сутент®, Pfizer); пазопаниб (вотриент®, Novartis); ингибиторы ALK, такие как кризотиниб (ксалкори®, Pfizer); церитиниб (зикадия®, Novartis) и
25 алектиниб (алекенза®, Genentech/Roche); ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб (имбрувика®, Pharmacocyclics/Janssen); и ингибиторы рецептора Flt3, такие как мидостаурин (ридапт®, Novartis).

Другие ингибиторы киназы и антагонисты VEGF-R, которые находятся на
30 стадии разработки, и которые можно применять в настоящем изобретении, включают тивозаниб (Aveo Pharmaceuticals); ваталаниб (Bayer/Novartis); луцитаниб (Clovis Oncology); довитиниб (TKI258, Novartis); чиаураниб (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); линифаниб (Abbott Laboratories);

нератиниб (HKI-272, Puma Biotechnology); радотиниб (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, S. Korea); руксолитиниб (якафи®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); фопетиниб (Exelexis, GlaxoSmithKline); квизатиниб (Daiichi Sankyo) и мотесаниб (Amgen/Takeda).

5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения отторжения трансплантата органа или реакции "трансплантат против хозяина", включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, 10 выбранных из стероида, циклоспорина, FK506, рапамицина, ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитора ВТК, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K и ингибитора SYK.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение 15 нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора ВТК, где заболевание выбрано из числа следующих: воспалительная болезнь кишечника, артрит, системная красная волчанка (СКВ), васкулит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), ревматоидный артрит, псориазный артрит, 20 артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, ювенильный артрит, диабет, злокачественная миастения, тиреоидит Хашимото, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, рассеянный склероз, системный склероз, нейроборрелиоз Лайма, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, синдром опсоклонус-миоклонус, анкилозирующий спондилез, синдром антифосфолипидных антител, 25 апластическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, целиакия, синдром Гудпасчера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, неврит зрительного нерва, склеродермия, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, синдром Такаясу, височный 30 артериит, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия, гранулематоз Вегенера, псориаз, генерализованная алопеция, болезнь Бехчета, хроническая усталость, вегетативная дистония, мембранозная гломерулонефropатия, эндометриоз, интерстициальный цистит, обыкновенная пузырчатка, буллезный

пемфигоид, нейромиотомия, склеродермия, вульводиния, гиперпролиферативное заболевание, отторжение трансплантированных органов или тканей, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД, также известный, как ВИЧ), диабет типа 1, реакция "трансплантат против хозяина", трансплантация, трансфузия, анафилаксия, аллергии (например, аллергии на пыльцу растений, латекс, лекарственные средства, пищевые продукты, яды насекомых, шерсть животных, перхоть животных, клещей домашней пыли или тараканов), гиперчувствительность типа I, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит, астма, аппендицит, атопический дерматит, астма, аллергия, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, болезнь Крона, цистит, дакриoadенит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, пурпура Шенлейна-Геноха, гепатит, гнойный гидраденит, иммуноглобулин-А-нефропатия, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмония, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, увеит, вагинит, васкулит или вульвит, В-клеточное пролиферативное нарушение, например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, хроническая лимфоцитарная лимфома, хронический лимфолейкоз, острый лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмоцитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема, селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, множественная миелома (также известная, как плазмноклеточная миелома), неходжкинская лимфома, ходжкинская лимфома, плазмнокцитома, внеузловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из клеток зоны мантии, медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная выпотная лимфома, лимфома/лейкоз Беркитта или лимфоматоидный гранулематоз, рак молочной железы, рак предстательной железы или рак тучных клеток (например,

мастоцитомы, тучноклеточный лейкоз, тучноклеточная саркома, мастоцитоз), рак кости, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, заболевания костей и суставов, включая, но не ограничиваясь только ими, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии (включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и болезнь Рейтера), болезнь Бехчета, синдром Шегрена, системный склероз, остеопороз, рак кости, метастазирование в кости, тромбоэмболическое нарушение (например, инфаркт миокарда, стенокардия, реокклюзия после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзия после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, удар, транзиторная ишемия, окклюзионное нарушение периферических артерий, легочная эмболия, тромбоз глубоких вен), воспалительное заболевание таза, уретрит, солнечный ожог кожи, синусит, пневмонит, энцефалит, менингит, миокардит, нефрит, остеомиелит, миозит, гепатит, гастрит, энтерит, дерматит, гингивит, аппендицит, панкреатит, холецистит, агаммаглобулинемия, псориаз, аллергия, болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит, болезнь Шегрена, отторжение трансплантата ткани, сверхострое отторжение трансплантированных органов, астма, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), аутоиммунное плюригландулярное заболевание (также известное, как аутоиммунный плюригландулярный синдром), аутоиммунная алопеция, пернициозная анемия, гломерулонефрит, дерматомиозит, рассеянный склероз, склеродермия, васкулит, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера, атеросклероз, болезнь Аддисона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, диабет, септический шок, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный артрит, остеоартрит, хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, макроглобулинемия Вальденстрема, злокачественная миастения, тиреоидит Хашимото, atopический дерматит, дегенеративное заболевание сустава, витилиго, аутоиммунный гипопитуитаризм, синдром Гийена-Барре, болезнь Бехчета, склеродермия, грибковый микоз, острые воспалительные ответы (такие как острый респираторный дистресс-синдром и ишемическое/реперфузионное поражение) и болезнь Грейвса.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PI3K, где

5 заболевание выбрано из числа следующих: рак, нейродегенеративное нарушение, ангиогенное нарушение, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, связанное с гормонами заболевание, патологические состояния, связанные с трансплантацией органа, иммунодефицитные нарушения, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное

10 заболевание, патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический лимфолейкоз (CLL), заболевание печени, иммунные патологические состояния, включающие активацию Т-клеток, сердечно-сосудистое нарушение и нарушение ЦНС.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PI3K, где

20 заболевание выбрано из числа следующих: доброкачественная или злокачественная опухоль, карцинома или солидная опухоль головного мозга, почек (например, почечноклеточная карцинома (ПКК)), печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, эндометрия, шейки матки, яичек, мочеполового тракта,

25 пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркома, глиобластома, нейробластомы, множественная миелома или желудочно-кишечный рак, в особенности, карцинома толстой кишки или колоректальная аденома, или опухоль головы и шеи, гиперпролиферация эпидермиса, псориаз, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера,

30 аденома, аденокарцинома, кератоакантома, эпидермоидная карцинома, крупноклеточная карцинома, немелкоклеточная карцинома легких, лимфомы (включая, например, неходжкинскую лимфому (НХЛ) и ходжкинскую лимфому (также называемую болезнью Ходжкина)), карцинома молочной железы,

фолликулярная карцинома, недифференцированная карцинома, папиллярная карцинома, семинома, меланома или лейкоз, заболевания, включающие синдром Коудена, болезнь Лермитта-Дудоса и синдром Банаяна-Зонана, или заболевания, в которых аберрантно активирован путь PI3K/PKB, астма любого типа или

5 геноза, включая наследственную (неаллергическую) астму и приобретенную (аллергическую) астму, слабую астму, астму средней тяжести, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму напряжения, профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией, острое поражение легких (ALI), острый респираторный дистресс синдром у взрослых (ARDS), хроническое

10 обструктивное легочное заболевание, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей или хроническое обструктивное заболевание легких (COPD, COAD или COLD), включая хронический бронхит или связанную с ним одышку, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей после

15 лечением другим лекарственным средством, в частности, другим лекарственным средством для ингаляции, бронхит любого типа или геноза, включая, но не ограничиваясь только ими, острый, арахисовый, катаральный, крупозный, хронический или гнойный бронхит, пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное, заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией

20 дыхательных путей, хронической или острой, и вызываемое повторяющимся вдыханием пыли) любого типа или геноза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз, синдром Леффлера, эозинофильная пневмония, заражение паразитами ((в частности, многоклеточными), включая тропическую эозинофилию), бронхолегочный аспергиллез, нодозный полиартериит (включая синдром

25 Черджа-Штресса), эозинофильная гранулема и связанные с эозинофилами нарушения, поражающие дыхательные пути, вызванные реакцией на лекарственное средство, псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, гнездная алопеция, полиморфная эритема, герпетиформный дерматит, склеродермия, витилиго, аллергический васкулит, крапивница, буллезный

30 пемфигоид, красная волчанка, обыкновенная пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболевания, поражающие нос, включая аллергический ринит, и воспалительное заболевание, в которое вовлечены аутоиммунные реакции, или

обладающее аутоиммунным компонентом или этиологией, включая аутоиммунные заболевания крови (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полихондрия, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, злокачественная миастения, синдром Стивенса-Джонсона, идиопатическое спру, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легких, псориатический артрит и гломерулонефрит (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями), рестеноз, кардиомегалия, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемический удар и застойная сердечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона и ишемия головного мозга, и нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим поражением, нейротоксичностью глутамата и гипоксией.

В некоторых вариантах осуществления одним или более другим терапевтическим средством является ингибитор фосфатидилинозит-3-киназы (PI3K). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K выбран из числа следующих: идедалисиб (зиделиг®, Gilead), алпелисиб (BYL719, Novartis), таселизиб (GDC-0032, Genentech/Roche); пиктилизиб (GDC-0941, Genentech/Roche); копанлизиб (BAY806946, Bayer); дувелисиб (ранее IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piquar Therapeutics, Switzerland) и TGR1202 (ранее RP5230, TG Therapeutics).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения AML, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из ингибиторов FLT3; средств направленного действия, таких как

ингибиторы IDH, конъюгатов антител к CD33 - лекарственное средство (например, милотарг), ингибиторов BCL2 и ингибиторов Hedgehog; и химиотерапевтических средств, таких как Ara-C, даунарубин, этопозид, метотрексат, флударабин, митозантрон, азацитидин, и кортикостероиды.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения MDS, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из азацитидина, децитабина и ревлимида.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительных патологических состояний кожи, таких как гнойный гидраденит, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств,
15 выбранных из лекарственных средств "против TNF".

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительных патологических состояний кожи, таких как атопический дерматит, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически
20 приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из средств, действие которых направлено на IL-4/IL-13, таких как дупилумаб.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительных патологических состояний кожи, таких как
25 псориаз, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из антител к IL-17 и антител к IL-23.

Соединения и композиции, соответствующие способу, предлагаемому в
30 настоящем изобретении, можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или облегчения тяжести рака, аутоиммунного нарушения, пролиферативного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного или неврологического нарушения,

шизофрении, связанного с костями нарушения, заболевания печени или нарушения сердечной деятельности. Точное необходимое количество будет разным для разных субъектов и зависит от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного средства, пути его введения и т.п. Для 5 облегчения введения и равномерности дозировки соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно готовить в виде разовых дозированных форм. Выражение "разовая дозированная форма" при использовании в настоящем изобретении означает отдельную порцию средства, подходящую для подвергающегося лечению пациента. Однако следует понимать, 10 что полную суточную дозу соединений и композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, определяет лечащий врач в соответствии с тщательной медицинской оценкой. Конкретная доза, эффективная для каждого конкретного пациента или организма, будет зависеть от ряда факторов, включая подвергающееся лечению нарушение и тяжесть нарушения, активность 15 конкретного используемого соединения, конкретную используемую композицию, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента, время введения, путь введения и скорость выведения конкретного используемого соединения, продолжительности лечения, лекарственных средств, используемых в комбинации с конкретным используемым соединением или совместно с ним, и подобных факторов, хорошо известных в 20 медицине.

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, вагинально, внутривентриально, местно (в 25 виде порошков, мазей или капель), трансбуккально, в виде спрея для перорального или назального введения и т.п., в зависимости от тяжести подвергающейся лечению инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально или парентерально при дозах от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг, и 30 предпочтительно от примерно 1 до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта/сутки, один или большее количество раз в сутки для обеспечения необходимого терапевтического воздействия.

Жидкие дозированные формы, предназначенные для перорального введения, включают, но не ограничиваются только ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло из зародышей, оливковое, касторовое, кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли, и сложные эфиры сорбита и жирных кислот и их смеси. Кроме инертных разбавителей композиции, предназначенные для перорального введения, также могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки и отдушки.

Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, можно приготовить с использованием известных в данной области техники подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекции в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и разбавителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера, соответствующий ФСША (Фармакопея США), и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое жидкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления средств для инъекций используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Препараты для инъекций можно стерилизовать, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих средств и получить стерильные твердые композиции, которые перед

использованием можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции.

Для продления воздействия соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, часто желательно замедлить всасывание лекарственного средства, введенного с помощью подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно обеспечить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, плохо растворимого в воде. В этом случае скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и использующейся кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание введенного парентерально лекарственного средства можно обеспечить путем растворения или суспендирования соединения в масляном разбавителе. Вводимые путем инъекции формы-депо готовят путем формирования микрокапсулирующих матриц соединения в биологически разлагающихся полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Путем регулирования отношения количества соединения к количеству полимера и конкретного используемого полимера можно регулировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биологически разлагающихся полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Вводимые путем инъекции препараты-депо также можно приготовить путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композициями, предназначенными для ректального или вагинального введения, предпочтительно являются суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с подходящими не оказывающими раздражающее воздействие инертными наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Твердые дозированные формы, предназначенные для перорального введения, включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах, активное соединение смешивают по меньшей

мере с одним инертным фармацевтически приемлемым инертным наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или а) наполнителями или средствами, увеличивающими объем, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими, 5 такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камель акации, c) влагоудерживающими веществами, такими как глицерин, d) агентами, обеспечивающим распадаемость, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, 10 замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями впитывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, пропанол и моностеарат гликоля, h) впитывающими средствами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые 15 полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированная форма также может включать буферные агенты.

Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в заполненных капсулах из мягкого или твердого желатина с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или 20 молочный сахар, а также обладающие большой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т.п. Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно изготовить с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области, относящейся к приготовлению фармацевтических средств. Они 25 необязательно могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут обладать таким составом, чтобы активный ингредиент (ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно на определенном участке кишечника, необязательно в замедленном режиме. Примеры веществ, которые можно использовать для таких целей, включают полимерные вещества и воска.

30 Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в заполненных капсулах из мягкого или твердого желатина с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие большой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т.п.

Активные соединения также можно использовать в микрокапсулированном виде с одним или большим количеством инертных наполнителей, указанных выше. Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно изготовить с покрытиями или оболочками, такими как

5 энтеросолюбильные покрытия, покрытия, регулирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области, относящейся к приготовлению фармацевтических средств. В таких твердых дозированных формах активное соединение можно смешать по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы могут

10 включать, что является обычной практикой, дополнительные вещества, не являющиеся инертными разбавителями, например, смазывающие вещества, предназначенные для изготовления таблеток, и другие средства, используемые для изготовления таблеток, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также

15 могут включать буферные агенты. Они необязательно могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут обладать таким составом, чтобы активный ингредиент (ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно на определенном участке кишечника, необязательно в замедленном режиме. Примеры веществ, которые можно использовать для таких целей, включают

20 полимерные вещества и воска.

Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, формы для ингаляции и пластыри. Активный компонент в стерильных условиях смешивают с фармацевтически

25 приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферными веществами, которые могут потребоваться. Офтальмологические препараты, капли для ушей и глазные капли также входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, в объем настоящего изобретения также входит

30 применение чрескожных пластырей, дополнительное преимущество которых заключается в обеспечении регулируемой доставки соединения в организм. Такие дозированные формы можно изготовить путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также можно использовать средства, улучшающие

впитывание. Скорость можно регулировать путем использования регулирующей скорость мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности протеинкиназы или разложения протеинкиназы в биологическом образце, включающему стадию введения указанного биологического образца во взаимодействие с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или с композицией, содержащей указанное соединение.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности или разложения IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, или их мутантов, в биологическом образце, включающему стадию введения указанного биологического образца во взаимодействие с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или с композицией, содержащей указанное соединение.

Термин "биологический образец" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, клеточные культуры или их экстракты; полученный с помощью биопсии материал, взятый у млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, экскременты, семенную жидкость, слезы или другие жидкости организма, или их экстракты.

Ингибирование активности и/или разложение протеинкиназы, или протеинкиназы, выбранной из IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, или их мутантов, в биологическом образце применимо для целого ряда целей, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются только ими, переливание крови, трансплантацию органа, хранение биологического образца и биологические исследования.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу разложения протеинкиназы и/или ингибирования активности протеинкиназы у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту с соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей указанное соединение.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу разложения и/или ингибирования активности одной или более киназ

IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, или их мутантов, у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей указанное соединение. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, связанного с одной или более киназами IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, или их мутантами, у нуждающегося в этом пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции. Такие нарушения подробно описаны в настоящем изобретении.

В зависимости от конкретного подвергающегося лечению патологического состояния или заболевания в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, также могут содержаться дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения этого патологического состояния. При использовании в настоящем изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или патологического состояния, представляют собой известные, как "подходящие для подвергающегося лечению заболевания или патологического состояния".

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно использовать успешно применять в комбинации с другими антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются только ими ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные по отношению к микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; анти-андрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матричной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологической реакции; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы

онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасомы; соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-

5 аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, выпускающиеся фирмой Conforma Therapeutics; темозоломид (темодал®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921, выпускающиеся фирмой GlaxoSmithKline, или

10 пентамидин/хлорпромазин, выпускающиеся фирмой CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886, выпускающийся фирмой Array BioPharma, AZD6244, выпускающийся фирмой AstraZeneca, PD181461, выпускающийся фирмой Pfizer, и лейковорин.

Термин "ингибитор ароматазы" при использовании в настоящем

15 изобретении означает соединение, которое ингибирует продуцирование эстрогена, например, превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол соответственно. Термин включает, но не ограничивается только ими стероиды, в особенности, атаместан, эксеместан и форместан, и, в частности, нестероидные соединения, в особенности, аминоклутетимид,

20 роглетимид, пироглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Эксеместан выпускается под торговым названием аромазин™. Форместан выпускается под торговым названием лентарон™. Фадрозол выпускается под торговым названием афема™. Анастрозол выпускается под торговым названием аримидекс™. Летрозол

25 выпускается под торговыми названиями фемара™ или фемар™. Аминоклутетимид выпускается под торговым названием ориметен™. Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, включающая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой ингибитор ароматазы, является особенно подходящей для лечения гормонально-

30 рецептороположительных опухолей, например, опухолей молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления одним или более другим терапевтическим средством является ингибитор mTOR, который ингибирует пролиферацию клеток, ангиогенез и поглощение глюкозы. В некоторых

вариантах осуществления ингибитором mTOR является эверолимус (афинитор®, Novartis); темсиролимус (торизел®, Pfizer) и сиролимус (рапамун®, Pfizer).

В некоторых вариантах осуществления одним или более другим терапевтическим средством является ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ароматазы выбран из числа следующих: 5 эксместан (аромазин®, Pfizer); анастазол (аримидекс®, AstraZeneca) и летрозол (фемара®, Novartis).

Термин "антиэстроген" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое противодействует воздействию эстрогена на 10 уровне эстрогенного рецептора. Термин включает, но не ограничивается только ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифенгидрохлорид. Тамоксифен выпускается под торговым названием нолвадекс™.

Ралоксифенгидрохлорид выпускается под торговым названием эвиста™.

Фулвестрант можно вводить в выпускающейся под торговым названием 15 фазлодекс™ форме. Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, включающая химиотерапевтическое средство, которое является антиэстрогеном, является особенно полезной для лечения эстрогенных рецептороположительных опухолей, например, опухолей молочной железы.

Термин "антиандроген" при использовании в настоящем изобретении 20 означает любое соединение, которое может ингибировать биологические воздействие андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается только ими, бикалутамид (касодекс™). Термин "агонист гонадорелина" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, абареликс, гозерелин и гозерелинацетат. Гозерелин можно вводить в 25 выпускающейся под торговым названием золадекс™ форме.

Термин "ингибитор топоизомеразы I" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и 30 макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан можно вводить, например, в той форме, в которой он продается, например, под торговым названием камптосар™. Топотекан выпускается под торговым названием гикамπτин™.

Термин "ингибитор топоизомеразы II" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, антрациклины, такие как доксорубин (включая липосомный препарат, такой как каеликс™), даунорубин, эпирубин, идарубин и неморубин, антрахиноны - митоксантрон и лосоксантрон, и подофиллотоксины - этопозид и тенипозид. Этопозид выпускается под торговым названием этопофос™. Тенипозид выпускается под торговым названием VM 26-бристол. Доксорубин выпускается под торговым названием акрибластин™ или адриамицин™. Эпирубин выпускается под торговым названием фарморубин™. Идарубин выпускается под торговым названием заведос™. Митоксантрон выпускается под торговым названием новантрон.

Термин "средство, активное по отношению к микротрубочкам" означает стабилизирующие микротрубочки, дестабилизирующие микротрубочки соединения и ингибиторы полимеризации микротубулина, включая, но не ограничиваясь только ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластинсульфат, винкристин или винкристинсульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны, и их производные. Паклитаксел выпускается под торговым названием таксол™. Доцетаксел выпускается под торговым названием таксотер™. Винбластинсульфат выпускается под торговым названием винбластин R.P™. Винкристинсульфат выпускается под торговым названием фармистин™.

Термин "алкилирующее средство" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или гиадел). Циклофосфамид выпускается под торговым названием циклостин™. Ифосфамид выпускается под торговым названием голоксан™.

Термин "ингибиторы гистондеацетилазы" или "ингибиторы HDAC" означает соединения, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включают, но не ограничиваются только ими, субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA).

Термин "противоопухолевый антиметаболит" включает, но не ограничивается только ими, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, деметилирующие ДНК соединения, такие как 5-азациитидин и децитабин,

метотрексат и эдатрексат, и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин выпускается под торговым названием кселода™. Гемцитабин выпускается под торговым названием гемзар™.

Термин "соединение платины" при использовании в настоящем изобретении
5 включает, но не ограничивается только ими, цисплатин, цисплатинум и оксалиплатин. Карбоплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он выпускается, например, под торговым названием карбоплат™. Оксалиплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он выпускается, например, под торговым названием элоксантин™.

10 Термин "ингибитор Bcl-2" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к белку В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), включая, но не ограничиваясь только ими, АВТ-199, АВТ-731, АВТ-737, апогоссипол, ингибиторы рап-Bcl-2, выпускающиеся фирмой Ascenta, куркумин
15 (и его аналоги), двойные ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), генасенсе (G3139), HA14-1 (и его аналоги, см. WO2008/118802, US2010/0197686), навитоклакс (и его аналоги, см. US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO2004/106328, US2005/0014802), S-001 (Gloria Pharmaceuticals),
20 соединения группы TW (University of Michigan) и венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления ингибитором Bcl-2 является малая молекула-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления ингибитором Bcl-2 является пептидомиметик.

Термин "соединения, направленно действующие/уменьшающие активность
25 протеин- или липидкиназы; или активности протеин- или липидфосфатазы; или другие антиангиогенные соединения" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы и/или серин- и/или треонинкиназы или липидкиназы, такие как а) соединения, направленно действующие, уменьшающие или
30 ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность PDGFR, в особенности, соединения, которые ингибируют рецептор PDGF, такие как, производное N-фенил-2-

пиримидинамина, такое как, иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; b) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); c) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора инсулиноподобного фактора роста I (IGF-IR), такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность IGF-IR, в особенности, соединения, которые ингибируют активность киназы рецептора IGF-I, или антитела, которые направленно действуют на внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторы роста; d) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора Trk, или ингибиторы эфрина B4; e) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора Axl; f) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Ret; g) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназ рецептора C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность семейства тирозинкиназ рецептора C-kit, в особенности, соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; i) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, продуктов их слияния с генами (например, BCR-Abl-киназы) и мутантов, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и продуктов их слияния с генами, такие как, производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как, иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955, выпускающийся фирмой ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825; j) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназ C (PKC) и семейства серинтреонинкиназ Raf, представителей семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC, и/или

представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как, мидостаурин; примеры других соединений включают, например, UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1; перифосин; илмофосин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 5 изохинолиновые соединения; FTIs; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, 10 включая иматинибмезилат (глеевек™) или тирфостин, такой как тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG 490; тирфостин B44; тирфостин B44 (+)-энантиомер; тирфостин AG 555; AG 494; тирфостин AG 556, AG957 и адафостин (адамантиловый эфир 4{[(2,5дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, 15 адафостин); l) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность семейства рецепторов эпидермального фактора 20 роста, в особенности, ими являются соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецептора EGF, например, рецептора EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с относящимися к EGF или EGF лигандами, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (герцептин™), цетуксимаб (эрбутукс™), иресса, тарцева, OSI-774, CI-1033, ЕКВ- 25 569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7Н-пирроло-[2,3-d]пиримидина; m) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора c-Met, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность рецептора c-Met, в особенности, соединения, которые ингибируют 30 киназную активность рецептора c-Met, или антитела, которые направленно действуют на внеклеточный домен c-Met или связываются с HGF, n) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность одной или более киназ являющихся представителями семейства JAK

(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 и/или rap-JAK), включая, но не ограничиваясь только ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; о) соединения, направлененно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность киназы PI3 (PI3K) включая, но не ограничиваясь только ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб; и q) соединения, направлененно действующие, уменьшающие или ингибирующие сигнальную активность белка Hedgehog (Hh) или путей передачи сигнала сглаженного рецептора (SMO), включая, но не ограничиваясь только ими, циклопамин, висмодегиб, эрисмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

Соединениями, которые направлененно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы, являются, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как окадаевая кислота или ее производные.

В некоторых вариантах осуществления одним или более другим терапевтическим средством является антагонист фактора роста, такой как антагонист тромбоцитарного фактора роста (PDGF) или эпидермального фактора роста (EGF), или его рецептора (EGFR). Утвержденные к применению антагонисты PDGF, которые можно применять в настоящем изобретении, включают оларатумаб (лартруво®; Eli Lilly). Утвержденные к применению антагонисты EGFR, которые можно применять в настоящем изобретении, включают цетуксимаб (эрбутукс®, Eli Lilly); нецитумумаб (портразза®, Eli Lilly), панитумумаб (вектибикс®, Amgen) и осимертиниб (направленно действующий на активированный EGFR, тагриссо®, AstraZeneca).

Термин "ингибитор PI3K" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к одному или большему количеству ферментов семейства фосфатидилинозит-3-киназ, включая, но не ограничиваясь только ими PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, применимых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-

2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

Термин "ингибитор ВТК" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие
5 ингибирующей активностью по отношению к тирозинкиназе Брутона (ВТК), включая, но не ограничиваясь только ими AVL-292 и ибрутиниб.

Термин "ингибитор SYK" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие
10 ингибирующей активностью по отношению к тирозинкиназе селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь только ими, PRT-062070, R-343, R-333, эксцеллар, PRT-062607 и фостаматиниб.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих ВТК, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO2008/039218,
15 US2008/0108636 и WO2011/090760, US2010/0249092, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих SYK, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO2003/063794,
20 US2004/0029902, WO2005/007623, US2005/0075306 и WO2006/078846, US2006/0211657, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих PI3K, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO2004/019973,
25 US2004/0106569, WO2004/089925, US2004/0242631, US8,138,347, WO2002/088112, US2004/0116421, WO2007/084786, US2010/0249126, WO2007/129161, US2008/0076768, WO2006/122806, US2008/0194579, WO2005/113554, US2008/0275067 и WO2007/044729, US2010/0087440, полное
30 содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих JAK, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями,

предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO2009/114512, US2009/0233903, WO2008/109943, US2010/0197671, WO2007/053452, US2007/0191405, WO2001/0142246, US2001/0053782 и WO2007/070514, US2007/0135461, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Другие антиангиогенные соединения включают соединения, обладающие другим механизмом их активности, например, не связанным с ингибированием протеин- или липидкиназы, например, талидомид (таломид™) и TNP-470.

Примеры ингибиторов протеасомы, подходящих для применения в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салинспирамид А, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

Соединениями, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы, являются, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2А или CDC25, например, окадаевая кислота или ее производное.

Соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток, включают, но не ограничиваются только ими, ретиноевую кислоту, α -, γ - или δ -токоферол, или α -, γ - или δ -токотриенол.

Термин "ингибитор циклооксигеназы" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и производные, такие как целекоксиб (целебрекс™), рофекоксиб (виокс™), эторикоксиб, валдекоксиб и 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, такая как, 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторамино)фенилуксусная кислота, и лумиракоксиб.

Термин "бисфосфонаты" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, риседроновую и золендроновую кислоту. Этридоновая кислота выпускается под торговым названием дидронел™. Клодроновая кислота выпускается под торговым названием бонефос™. Тилудроновая кислота выпускается под торговым названием скелид™. Памидроновая кислота выпускается под торговым

названием аредиа™. Алендроновая кислота выпускается под торговым названием фосамакс™. Ибандроновая кислота выпускается под торговым названием бондранат™. Риседроновая кислота выпускается под торговым названием актонел™. Золендроновая кислота выпускается под торговым названием зомета™.

Термин "ингибиторы mTOR" означает соединения, которые ингибируют мишень воздействия рапамицина у млекопитающих (mTOR), и которые обладают антипролиферативной активностью, такие как сиролимус (рапамун®), эверолимус (цертикан™), CCI-779 и ABT578.

Термин "ингибитор гепариназы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют разложение гепаринсульфата. Термин включает, но не ограничивается только им, PI-88.

Термин "модификатор биологической реакции" при использовании в настоящем изобретении означает лимфокин или интерфероны.

Термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", таких как, H-Ras, K-Ras или N-Ras, при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras, например, "ингибитор фарнезилтрансферазы", такой как, L-744832, DK8G557 или R115777 (зарнестра™).

Термин "ингибитор теломеразы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, предпочтительно представляют собой соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как, теломестатин.

Термин "ингибитор метионинаминопептидазы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются только ими, бенгамид или его производные.

Термин "ингибитор протеосомы" при использовании в настоящем

изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеосомы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеосомы, включают, но не ограничиваются только ими, бортезомиб (велкаде™), карфилзомиб

5 (кипролис®, Amgen) и иксазомиб (нинларо®, Takeda), и MLN 341.

Термин "ингибитор матричной металлопротеиназы" или "ингибитор MMP" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, пептидомиметические и непептидомиметические ингибиторы коллагена, производные тетрациклина, например, пептидомиметический
10 ингибитор гидроксамата - батимастат и его обладающий пероральной биологической доступностью аналог - маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

Термин "соединения, применяющиеся для лечения злокачественных
15 заболеваний крови" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1- β -D-арабинофурансилцитозин (ara-c) и
20 бисульфат; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют киназы анапластической лимфомы.

Соединениями, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R),
25 предпочтительно являются соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецептора Flt-3R, такие как, PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

Термин "ингибиторы HSP90" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, направленно
30 действующие, уменьшающие или ингибирующие специфическую АТФазную активность HSP90; разрушающие направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие клиентные белки HSP90 по убиквитиновому пути протеосомы. Соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие

специфическую АТФазную активность HSP90, предпочтительно представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, например, 17-аллиламино,17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина, другие родственные гелданамицину соединения, радицикол и ингибиторы HDAC.

Термин "антипролиферативные антитела" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, трастузумаб (герцептин™), трастузумаб-DM1, эрбутукс, бевацизумаб (авастин™), ритуксимаб (ритуксан®), PRO64553 (антитело к CD40) и антитело к 2C4. Антитела означают интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, сформированные по меньшей мере из двух интактных антител, и фрагменты антител, если они обладают необходимой биологической активностью.

Для лечения острого миелолейкоза (AML) соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять в комбинации со стандартными средствами лечения лейкоза, в особенности, в комбинации с терапевтическими средствами, применяющимися для лечения AML. В частности, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации, например, с ингибиторами фARNЕзилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, применимыми для лечения AML, такими как даунорубин, адриамицин, Ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубин, карбоплатин и РКC412.

Другие противолейкозные средства включают, например, Ага-С, аналог пиримидина, который является 2'-альфа-гидроксирибозным (арабинозид) производным дезоксицитидина. Также включен пуриновый аналог гипоксантина гипоксантин, 6-меркаптопурин (6-MP) и флударабинфосфат.

Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA), ингибируют активность ферментов, известных, как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин А и соединения, раскрытые в US6552065, включая, но не ограничиваясь только ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид

или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно лактат.

"Антагонисты соматостатинового рецептора" при использовании в настоящем изобретении означают соединения, которые направленно действуют, воздействуют или ингибируют соматостатиновый рецептор, такие как октреотид и SOM230.

Методики повреждения опухолевых клеток представляют собой такие, как использующие ионизирующее излучение. Термин "ионизирующее излучение", использующийся выше и ниже в настоящем изобретении, означает ионизирующее излучение, представляющее собой электромагнитное излучение (такое как рентгеновское излучение и гамма-излучение) или частицы (такие как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение применяется в лучевой терапии, но не ограничивается только ею, и оно известно в данной области техники. См. публикацию Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

Также включены средства, связывающие EDG и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин "средства, связывающие EDG" при использовании в настоящем изобретении означает класс иммуносупрессивных средств, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, такие как FTY720. Термин "ингибиторы рибонуклеотидредуктазы" означает аналоги пиримидиновых или пуриновых нуклеозидов, включая, но не ограничиваясь только ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ara-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в особенности, в комбинации с ara-C для лечения ОЛЛ (острый лимфатический лейкоз)) и/или пентостатин. Ингибиторами рибонуклеотидредуктазы предпочтительно являются гидроксимочевина или производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

Также включены, в частности, соединения, белки или моноклональные антитела к VEGF, такие как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фалазин или его фармацевтически приемлемая соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фалазинсукцинат; ангиостатинTM; эндостатинTM; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб или

антитела к VEGF, или антитела к рецептору VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитела к VEGFR-2 IgGI, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (авастин™).

"Фотодинамическая терапия" при использовании в настоящем изобретении означает терапию, в которой используют определенные химические вещества, известные, как фотосенсибилизирующие соединения, применяющиеся для лечения или предупреждения раковых заболеваний. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, как визудин™ и порфимер натрия.

"Ангиостатические стероиды" при использовании в настоящем изобретении означают соединения, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, такие как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11- α -эпигидрокортизол, кортексолол, 17- α -гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

"Имплантаты, содержащие кортикостероиды" означают такие соединения, как флуоцинолон и дексаметазон.

"Другие химиотерапевтические соединения" включают, но не ограничиваются только ими, растительные алкалоиды, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; мшРНК (малая образующая шпильки РНК) или миРНК; или разные соединения, или соединения, обладающие другим или неизвестным механизмом действия.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы в качестве совместно применяющихся терапевтических соединений, предназначенных для применения в комбинации с другими лекарственными веществами, такими как противовоспалительные, бронхорасширяющие или антигистаминные лекарственные вещества, предпочтительно для лечения обструктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как указанные выше в настоящем изобретении, например, в качестве средств, усиливающих терапевтическую активность таких лекарственных средств, или в качестве средств, обеспечивающих снижение необходимой дозы или ослабление возможных побочных эффектов таких лекарственных средств. Соединение,

предлагаемое в настоящем изобретении, можно смешать с другим лекарственным веществом в фиксированной фармацевтической композиции или его можно вводить отдельно, одновременно с введением другого лекарственного вещества или после его введения. Соответственно, в объем настоящего изобретения входит комбинация соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, описанного выше в настоящем изобретении, с противовоспалительным, бронхорасширяющим, антигистаминным или противокашлевым лекарственным веществом, указанное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и указанное лекарственное вещество находятся в одной или в разных фармацевтических композициях.

Подходящие противовоспалительные лекарственные средства включают стероиды, в частности, глюкокортикостероиды, такие как будесонид, бекламетазондипропионат, флутиказонпропионат, циклезонид или мометазонфуроат; нестероидные агонисты глюкокортикоидного рецептора; антагонисты LTB₄, такие как LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; антагонисты LTD₄, такие как монтелукаст и зафирлукаст; ингибиторы PDE₄, такие как циломиласт (арифло®, GlaxoSmithKline), рофлумиласт (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), апофиллин (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); агонисты A_{2a}; антагонисты A_{2b} и агонисты бета-2-адренорецептора, такие как албутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, салметерол-фенотерол, прокаторол и, в особенности, формотерол и его фармацевтически приемлемые соли. Подходящие бронхорасширяющие лекарственные средства включают антихолинергические или антиму斯卡риновые соединения, в частности, ипратропийбромид, окситропийбромид, соли тиотропия и CHF 4226 (Chiesi) и гликопирролат.

Подходящие антигистаминные лекарственные вещества включают цетиризингидрохлорид, ацетаминофен, клемастинфумарат, прометазин, лоратадин, деслоратадин, дифенгидрамин и фексофенадингидрохлорид, активастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и тефенадин.

Другими полезными комбинациями соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с противовоспалительными лекарственными средствами являются комбинации с антагонистами хемокиновых рецепторов, например, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, в особенности, с антагонистами CCR-5, такими как выпускающиеся фирмой Schering-Plough антагонисты SC-351125, SCH- 55700 и SCH-D, выпускающиеся фирмой Takeda антагонисты, такие как N-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5Н-бензоциклогептен-8-ил]карбонил]амино]фенил]-метил]тетрагидро-N,N-диметил-2Н-пиран-4-аминийхлорид (ТАК-770).

Структура активных соединений, у которых имеются кодовые номера, родовые или торговые названия, приведена в последнем издании справочника "The Merck Index" или в базах данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно применять в комбинации с известными терапевтическими средствами, например, с введением гормонов или с лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, применяют в качестве радиосенсибилизирующего средства, в особенности, для лечения опухолей, которые обладают плохой чувствительностью к лучевой терапии.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности или в комбинации с одним или большим количеством других терапевтических соединений, возможная комбинированная терапия представляет собой прием фиксированных комбинаций или введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества других терапевтических соединений поочередно или независимо друг от друга, или комбинированное введение фиксированных комбинаций и одного или большего количества других терапевтических соединений. Кроме того, или дополнительно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить, в особенности, для лечения опухоли, в комбинации с проведением химиотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, фототерапии, хирургического вмешательства, или использовать их комбинации. Также возможно применение длительной терапии в качестве вспомогательной терапии в контексте других

стратегий лечения, описанных выше. Другими возможными методиками лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже профилактическая химиотерапия, например, для пациентов, находящихся в группе риска.

5 Эти дополнительные средства можно вводить отдельно от композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, эти средства могут являться частью одной дозированной формы, смешанными с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют
10 режим введения нескольких дозированных форм, то два активных средства можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, обычно равный 5 ч.

 При использовании в настоящем изобретении термин "комбинация", "комбинированный" и родственные термины означают одновременное или
15 последовательное введение терапевтических средств, предлагаемых в настоящем изобретении. Так, например, комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить вместе с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно, в виде отдельных разовых дозированных форм или совместно в виде одной разовой дозированной формы.
20 Соответственно, настоящее изобретение относится к разовой дозированной форме, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, дополнительное терапевтическое средство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

 Количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и
25 дополнительного терапевтического средства (в случае композиций, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, описанных выше), которые можно объединить с материалами носителей с получением разовой дозированной формы, меняется в зависимости от подвергающегося лечению реципиента и конкретного пути введения. Предпочтительно, если композиции, предлагаемые в
30 настоящем изобретении, приготовлены таким образом, что можно ввести дозу соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, равную 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

В композициях, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, это дополнительное терапевтическое средство и соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, могут действовать синергетически. Поэтому количество дополнительного терапевтического средства,

5 содержащегося в таких композициях, является меньшим, чем в количество, необходимое при монотерапии с использованием только этого терапевтического средства. В случае таких композиций можно вводить дозу дополнительного терапевтического средства, равную 0,01-1,000 мкг/кг массы тела/сутки.

Количество одного или большего количества других терапевтических средств, содержащихся в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, может не превышать количество, которое обычно вводят при использовании композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительно, если количество одного или большего количества других терапевтических средств в композициях, раскрытых в

10 настоящем изобретении, находятся в диапазоне, составляющем примерно от 50 до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства. В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество терапевтических средств вводят при дозе примерно 50%, примерно 55%,

20 примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, или примерно 95% от обычно вводимого количества этого средства. При использовании в настоящем изобретении выражение "обычно вводимое" означает количество утвержденного FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и

25 медикаментов) терапевтического средства, которое утверждено FDA для дозировки в соответствии с листком-вкладышем.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или содержащие их фармацевтические композиции также можно включить в композиции, предназначенные для нанесения покрытия на имплантируемые медицинские

30 устройства, такие как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, использовали для предотвращения рестеноза (повторное сближение стенок сосуда после повреждения). Однако пациенты, использующие стенты или другие

имплантируемые устройства, подвержены риску образования тромбов или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты можно предотвратить или ослабить путем предварительного нанесения на устройство покрытия из фармацевтически приемлемой композиции, содержащей ингибитор киназы.

- 5 Имплантируемые устройства с покрытием из соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, являются другим вариантом осуществления настоящего изобретения.

Типичные иммуноонкологические средства

- 10 В некоторых вариантах осуществления одним или более другим терапевтическим средством является иммуноонкологическое средство. При использовании в настоящем изобретении термин "иммуноонкологическое средство" означает средство, которое является эффективным для усиления, стимуляции и/или активации иммунных ответов у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение иммуноонкологического средства вместе с
15 соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, может обеспечить синергетический эффект при лечении рака.

- Иммуноонкологическим средством может являться, например, малая молекула-лекарственное средство, антитело или биологическая или малая молекула. Примеры биологических иммуноонкологических средств включают, но
20 не ограничиваются только ими, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В некоторых вариантах осуществления антителом является моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональным антителом является гуманизированное антитело или антитело человека.

- В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством
25 является (i) агонист рецептора, стимулирующего (включая совместное стимулирование) сигнал Т-клеток, или (ii) антагонист рецептора, ингибирующего (включая совместное ингибирование) сигнал Т-клеток, оба обеспечивают усиление ответов антиген-специфичных Т-клеток.

- Некоторые стимулирующие и ингибирующие молекулы являются
30 представителями надсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним важным семейством связанных с мембраной лигандов, которые связываются с совместно стимулирующими или совместно ингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-

H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Представителями другого семейства связанных с мембраной лигандов, которые связываются с совместно стимулирующими или совместно ингибирующими рецепторами, являются молекулы семейства TNF, которые связываются с рецепторами, родственными представителям семейства рецепторов TNF, которые включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, лимфотоксин α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины), или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток для стимуляции иммунного ответа.

В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и иммуноонкологического средства может обеспечить стимуляцию ответов Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, иммунные ингибиторы контрольных точек), такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; или (ii) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такой как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист ингибирующих рецепторов НК-клеток или ангонист активирующих рецепторов НК-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист KIR, такой как лирилумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является средство, которое ингибирует или уменьшает количество макрофагов

или моноцитов, включая, но не ограничиваясь только ими, антагонисты CSF-1R, такие как антагонистические антитела к CSF-1R, включая RG7155 (WO2011/070024, US2011/0165156, WO2011/0107553, US2012/0329997, WO2011/131407, US2013/0005949, WO2013/087699, US2014/0336363, WO2013/119716, WO2013/132044, US2014/0079706) или FPA-008 (WO2011/140249, US2011/0274683; WO2013/169264; WO2014/036357, US2014/0079699).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа следующих: агонистические средства, которые окружают лигандами позитивные совместно стимулирующие рецепторы, блокирующие средства, которые ослабляют передачу сигналов посредством ингибирующих рецепторов, антагонисты и одно или большее количество средств, которые системно увеличивают частоту образования противоопухолевых Т-клеток, средства, которые воздействуют на отдельные пути подавления иммунного ответа в микросреде опухоли (например, объединение ингибирующих рецепторов в блоки (например, взаимодействие PD-L1/PD-1), уменьшение количества или ингибирование Tregs (например, с использованием моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаб) или уменьшение количества молекул CD25 *ex vivo*), ингибирование метаболических ферментов, таких как IDO, или обращение/предотвращение деятельности или уменьшение количества Т-клеток), и средства, которые приводят в действие активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в областях опухоли.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антагонистом CTLA-4 являются антагонистическое антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антагонистическим антителом к CTLA-4 является ервой (ипилимумаб) или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят путем вливания. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антитело или его антиген-связывающий фрагмент, который связывается с рецептором программируемой гибели 1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах

осуществления антагонистом PD-1 являются антагонистическое антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонистическим антителом к PD-1 является опдиво (ниволумаб), кейтруда (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). В некоторых вариантах осуществления

5 иммуноонкологическим средством может являться пидилизумаб (CT-011). В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с фрагментом Fc, содержащимся в IgG1, называющийся AMP-224.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством
10 является антагонист PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антагонистом PD-L1 являются антагонистическое антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антителом к PD-L1 является MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634, US2010/0203056), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874, US2009/0055944) и MSB0010718C (WO2013/079174,
15 US2014/0341917).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антагонистом LAG-3 являются антагонистическое антитело к LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антителом к LAG3 является BMS-986016
20 (WO2010/019570, US2010/0150892, WO2014/008218, US2014/0093511) или IMP-731, или IMP-321 (WO2008/132601, US2010/0233183, WO2009/044273, US2011/0008331).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах осуществления
25 агонистом CD137 (4-1BB) является агонистическое антитело к CD137. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD137 является урелумаб или PF-05082566 (WO12/32433).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист GITR. В некоторых вариантах осуществления агонистом GITR
30 является агонистическое антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления антителом к GITR является BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO2006/105021, US2007/0098719, WO2009/009116, US2009/0136494) или МК-4166 (WO2011/028683, US2012/0189639).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист индоламин-(2,3)-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах осуществления антагонист IDO выбран из числа следующих:

эпакадостат (INCB024360, Incyte); индоксимод (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); капманитиб (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); фермент, который разрушает кинуренин (Kynase, Kyn Therapeutics); и NLG-919 (WO2009/073620, US2011/053941, WO2009/132238, US2011/136796, WO2011/056652, US2012/277217, WO2012/142237, US2014/066625).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист OX40. В некоторых вариантах осуществления агонистом OX40 является агонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления антителом к OX40 является MEDI-6383 или MEDI-6469.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист OX40L. В некоторых вариантах осуществления антагонистом OX40L являются антагонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления антагонистом OX40L является RG-7888 (WO2006/029879, US7501496).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонистом CD40 является агонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист CD40. В некоторых вариантах осуществления антагонистом CD40 являются антагонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD40 является лукатумумаб или дацетузумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонистом CD27 является агонистическое антитело к CD27. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD27 является варилумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является MGA271 (антитело к B7H3) (WO2011/109400, US2013/0149236).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является абаговомаб, адекватумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпрутузумаб, индоксимод, инотузумаб
5 озогамицин, интелумумаб, ипилимумаб, изсатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством
10 является иммуностимулирующее средство. Так, например, антитела, блокирующие ингибирующие оси PD-1 и PD-L1, могут высвобождать активированные оказывающие воздействие на опухоль Т-клетки и в клинических исследованиях при проведении гистологии показано, что они индуцируют
15 устойчивые противоопухолевые ответы в случае увеличивающегося количества опухолей, включая опухоли некоторых типов, для которых обычно считается, что они не являются чувствительными к иммунотерапии. См, например, публикацию Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. Показано, что антитело к PD-1, ниволумаб (опдиво®, Bristol-Myers Squibb, также известный как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558), обладает
20 способностью увеличивать общую выживаемость для пациентов, страдающих ПКК, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после антиангиогенной терапии.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее терапевтическое средство, в частности, индуцирует апоптоз опухолевых клеток.
25 Утвержденные к применению иммуномодулирующие терапевтические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают помалидомид (помалист®, Celgene); леналидомид (ревлимид®, Celgene); ингенолмебутат (пикато®, LEO Pharma).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством
30 является противораковая вакцина. В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина выбрана из числа следующих: сипулейцел-Т (провенге®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), который утвержден к применению для лечения бессимптомного или протекающего с минимальными

симптомами метастатического устойчивого к кастрации (стойкого к гармону) рака предстательной железы; и талимоген-лагерпарепвек (имлигик®, BioVex/Amgen, ранее известный, как T-VEC), генетически модифицированное онколитическое вирусное терапевтическое средство, утвержденное к

5 применению для лечения нерезектабельных накожных, подкожных и узловых прорастаниях при меланоме. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа онколитических вирусных терапевтических средств, таких как пексастимоген-девацирепвек (PexaVec/JX-594, SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), вирус вакцины с недостатком

10 тимидинкиназы (ТК), разработанный для экспрессирования GM-CSF при печечно-клеточной карциноме (NCT02562755) и меланоме (NCT00429312); пелареореп (реолизин®, Oncolytics Biotech), тип респираторно-кишечного орфанного вируса (реовирус), который не реплицируется в клетках, которые не активированы посредством RAS, предназначен для лечения множества раковых

15 заболеваний, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542); аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322) и немелкоклеточный рак легких (NSCLC) (NCT 00861627); энаденотукирев (NG-348, PsiOxus, ранее известный, как ColoAd1), аденовирус, разработанный для экспрессирования

20 полноразмерного CD80 и фрагмента антитела, специфичного по отношению к Т-клеточному рецептору белка CD3, при раке яичников (NCT02028117); метастатических или прогрессирующих эпителиальных опухолях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, и рак слюнной железы (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/ранее Oncos),

25 аденовирус, разработанный для экспрессирования GM-CSF при меланоме (NCT03003676) и перитонеальном заболевании, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусы вакцин, разработанные для экспрессирования бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глюкуронидазы или бета-гал/симптрера йодида натрия человека

30 (hNIS), соответственно, которые использовали в исследованиях перитонеального канцероматоза (NCT01443260); рака фаллопиевых труб, рака яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовирус разработанный для экспрессирования GM-CSF при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство
выбрано из числа следующих: JX-929 (SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics),
фактор роста ТК и вируса вакцины, лишенный вируса вакцины, разработанный
для экспрессирования цитозиндезаминазы, которая может превращать
5 пролекарство - 5-фторцитозин в цитотоксическое лекарственное средство - 5-
фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/ранее Oncos), иммунотерапевтические
средства на основе пептидов, которые направленно действуют на с трудом
поддающиеся лечению мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics),
разработанный аденовирус, обозначенный как: Ad5/3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-
10 hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics), вирус везикулярного стоматита (VSV),
разработанный для экспрессирования гликопротеина (GP) вируса
лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), который может быть дополнительно
разработан для экспрессирования антигенов, предназначенных для усиления
ответа антиген-специфичных Т-клеток CD8⁺.

15 В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством
являются Т-клетки, разработанные для экспрессирования химерного рецептора
антигена или CAR. Т-Клетки, разработанные для экспрессирования такого
химерного рецептора антигена называются CAR-Т-клетками.

Созданы CAR, которые состоят из связывающих доменов, которые могут
20 быть образованы из природных лигандов, одноцепочечных вариабельных
фрагментов (scFv), образованных из моноклональных антител, специфичных по
отношению к антигенам клеточной поверхности, слитых с концевыми доменами,
которые представляют собой функциональный конец Т-клеточного рецептора
(TCR), такими как сигнальный домен CD3-дзета, содержащийся в TCR, который
25 способен генерировать активирующий сигнал в Т-лимфоцитах. После связывания
с антигеном такие CAR включаются в пути передачи эндогенных сигналов в
эффektorных клетках и генерируют активирующие сигналы, сходные с теми,
которые инициирует комплекс TCR.

Так, например, в некоторых вариантах осуществления CAR-Т-клетками
30 являются такие, как описанные в патенте U.S. 8906682, полное содержание
которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки, в котором
раскрыты CAR-Т-клетки, включающие внеклеточный домен, содержащий
антиген-связывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19),

слитый с внутриклеточным сигнальным доменом дзета-цепи комплекса рецептора Т-клетка - рецептор антигена (такого как CD3 дзета). При экспрессировании CAR в Т-клетках он может перенаправить распознавание антигена на основании специфичности связывания антигена. В случае CD19 антиген экспрессируется в злокачественных В-клетках. В настоящее время проводят более 200 клинических исследований с использованием CAR-Т при целом ряде показаний.

[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является активатор родственного рецептору ретиноевой кислоты орфанного рецептора γ (ROR γ t). ROR γ t является фактором транскрипции, который играет ключевую роль в дифференциации и сохранении эффекторных Т-клеток подклассов CD4⁺ (Th17) и CD8⁺ (Tc17) типа 17, а также в дифференциации IL-17, экспрессирующем субпопуляции клеток врожденного иммунитета, таких как НК-клетки. В некоторых вариантах осуществления активатором ROR γ t является LYC-55716 (Lycera), который в настоящее время изучают в клинических исследованиях лечения солидных опухолей (NCT02929862).

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является агонист или активатор Toll-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Dynavax). SD-101 является иммуностимулирующим CpG, который используют в исследовании В-клеточной, фолликулярной лимфомы и лимфомы других типов лимфомы (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые можно применять в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который используют в исследованиях плоскоклеточного рака головы и шеи (NCT02124850) и рака яичников (NCT02431559).

Другие иммуноонкологические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают в урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к CD137; варилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), моноклональное антитело к CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к OX40; лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к KIR; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca), моноклональное антитело к

NKG2A; андекаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), моноклональное антитело к MMP9; МК-4166 (Merck & Co.), моноклональное антитело к GITR.

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство выбрано из числа следующих: элутузимаб, мифамуртид, агонист или активатор

5 Toll-подобного рецептора и активатор ROR γ t.

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим терапевтическим средством является рекомбинантный интерлейкин человека 15 (rhIL-15). rhIL-15 изучали в клинических исследованиях в качестве средства

10 лечения меланомы и почечноклеточной карциномы (NCT01021059 и NCT01369888), и лейкозов (NCT02689453). В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является рекомбинантный интерлейкин человека 12 (rhIL-12). В некоторых вариантах осуществления

15 иммунотерапевтическим средством на основе IL-15 является гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), конденсированный комплекс, состоящий из синтетической формы эндогенного IL-15, образующего комплекс с растворимым

связывающим IL-15 белком альфа-цепи рецептора IL-15 (IL15:sIL-15RA), который прошел фазу 1 клинических исследований меланомы, почечноклеточной карциномы, немелкоклеточного рака легких и плоскоклеточной карциномы

20 головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах осуществления рекомбинантным интерлейкином человека 12 (rhIL-12) является NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа описанных в публикации Jerry L. Adams et. al., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology", Cancer Therapy 2015, Vol.

25 14, pages 603-622, содержание которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. В одном варианте осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа средств, приведенных в качестве примера в таблице 1 публикации Jerry L. Adams et. al. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является малая

30 молекула, направленно действующая на иммуноонкологическую мишень, выбранную из числа перечисленных в Таблице 2 публикации Jerry L. Adams et. al. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством

является малая молекула, выбранная из числа приведенных в Таблице 2 публикации Jerry L. Adams et. al.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство
выбрано из числа малых молекул - иммуноонкологических средств, описанных в
5 публикации Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic
agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329,
содержание которой во всей ее полноте включена в настоящее изобретение в
качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим
средством является средство, направленно действующее на пути, описанные в
10 публикации Peter L. Toogood.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство
выбрано из числа описанных в публикации Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell
engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS
ONE 12(8): e0183390, содержание которой во всей его полноте включено в
15 настоящее изобретение в качестве ссылки. В некоторых вариантах
осуществления иммуноонкологическим средством является конструкция антител
- привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®). В некоторых
вариантах осуществления конструкцией антител - привлекающим Т-клетки
биспецифическим активатором (BiTE®) является конструкция биспецифических
20 антител к CD19/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкцией
антител - привлекающим Т-клетки биспецифическим активатором (BiTE®)
является конструкция биспецифических антител к EGFR/CD3. В некоторых
вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки
биспецифический активатор (BiTE®) активировывает Т-клетки. В некоторых
25 вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки
биспецифический активатор (BiTE®) активировывает Т-клетки, которые
высвобождают цитокины и индуцируют повышенную регуляцию молекулы
межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS, находящихся в фоновых клетках. В
некоторых вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-
30 клетки биспецифический активатор (BiTE®) активировывает Т-клетки и это приводит
к индуцированию лизиса фоновых клеток. В некоторых вариантах
осуществления фоновые клетки находятся в солидных опухолях. В некоторых
вариантах осуществления лизис фоновых клеток происходит вблизи

активированных с помощью ViTE® Т-клеток. В одном варианте осуществления фоновые клетки включают опухолевый специфический антиген (ТАА) клеток негативного рака. В одном варианте осуществления фоновые клетки включают клеток негативного рака EGFR. В некоторых вариантах осуществления

5 иммуноонкологическим средством является антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством являются выращенные *ex vivo* инфильтрующиеся в опухоль Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является конструкция биспецифических
10 антител или химерные рецепторы антигенов (CAR), которые непосредственно связывают Т-клетки с опухолевыми специфическими поверхностными антигенами (ТАА).

Типичные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством
15 является ингибитор контрольных точек иммунного ответа, описанный в настоящем изобретении.

Термин "ингибитор контрольных точек" при использовании в настоящем изобретении означает средства, применимые для предотвращения того, что раковые клетки не подвергаются воздействию иммунной системы пациента.

20 Один из основных механизмов нарушения противоопухолевого иммунитета известен, как "истощение Т-клеток", которое возникает в результате постоянного воздействия антигенов, что приводит к повышающей регуляции ингибирующих рецепторов. Эти ингибирующие рецепторы выступают в роли контрольных точек иммунного ответа, предназначенных для предотвращения неконтролируемых
25 иммунных ответов.

PD-1 и совместно ингибирующие рецепторы, такие как антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), аттенюатор В- и Т-лимфоцитов (BTLA; CD272), белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), ген активации лимфоцитов 3 (Lag-3; CD223) и другие, часто
30 называют регуляторами контрольных точек. Они действуют в качестве молекулярных "привратников", которые позволяют внеклеточной информации определять, будет ли протекать развитие клеточного цикла и других внутриклеточных процессов передачи сигналов.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа является антитело к PD-1. Антитело к PD-1 связывается с рецептором программируемой гибели клеток 1 (PD-1) и предотвращает связывание рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, таким образом блокируется способность опухоли подавлять противоопухолевый иммунный ответ хозяина.

В одном варианте осуществления ингибитором контрольных точек является биологическое терапевтическое средство или малая молекула. В другом варианте осуществления ингибитором контрольных точек является моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью гуманизированное антитело, белок слияния или их комбинация. В другом варианте осуществления ингибитор контрольных точек ингибирует белок контрольных точек, выбранный из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лиганды семейства B-7 или их комбинация. В дополнительном варианте осуществления ингибитор контрольных точек взаимодействует с лигандом белка контрольных точек, выбранного из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лиганды семейства B-7 или их комбинация. В одном варианте осуществления ингибитором контрольных точек является иммуностимулирующее средство, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцина или их комбинация. В другом варианте осуществления интерлейкином является IL-7 или IL-15. В предпочтительном варианте осуществления интерлейкином является гликозилированный IL-7. В дополнительном варианте осуществления вакциной является вакцина на основе дендритных клеток (ДК).

Ингибиторы контрольных точек включают любое средство, которое со статистически значимым результатом блокирует или ингибирует ингибирующие пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать малые молекулы-ингибиторы или они могут включать антитела или их антиген-связывающие фрагменты, которые связываются с рецепторами контрольных точек иммунного ответа или ингибируют их, или антитела, которые связываются с лигандами рецепторов контрольных точек иммунного ответа или ингибируют их.

Иллюстративные молекулы-контрольные точки, на которые можно направленно

воздействовать путем блокирования или ингибирования, включают, но не ограничиваются только ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (относится к семейству молекул CD2 и экспрессируется во всех NK-, $\gamma\delta$ -клетках и Т-клетках памяти CD8⁺-($\alpha\beta$)),
5 CD160 (также называющийся BY55), CGEN-15049, киназы CHK 1 и CHK2, A2aR и различные лиганды семейства В-7. Лиганды семейства В7 включают, но не ограничиваются только ими, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или их антиген-связывающие фрагменты, другие связывающие белки, биологические
10 терапевтические средства или малые молекулы, которые связываются с одним или большим количеством следующих: CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049, или ингибируют их активность. Иллюстративные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают тремелиумаб (антитело, блокирующее CTLA-4),
15 антитело к OX40, моноклональное антитело к PD-L1 (антитело к B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (антитело к PD1), CT-011 (антитело к PD1), моноклональное антитело BY55, AMP224 (антитело к PDL1), BMS- 936559 (антитело к PDL1), MPLDL3280A (антитело к PDL1), MSB0010718C (антитело к PDL1) и ипилимумаб (антитело к ингибитору контрольных точек
20 CTLA-4). Лиганды белков контрольных точек включают, но не ограничиваются только ими PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из числа следующих: антагонист PD-1, антагонист PD-L1 и антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор
25 контрольных точек выбран из группы, состоящей из следующих: ниволумаб (опдиво®), ипилимумаб (ервой®) и пембролизумаб (кейтруда®). В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из числа следующих: ниволумаб (антитело к PD-1, опдиво®, Bristol-Myers Squibb); пембролизумаб (антитело к PD-1, кейтруда®, Merck); ипилимумаб (антитело к
30 CTLA-4, ервой®, Bristol-Myers Squibb); дурвалумаб (антитело к PD-L1, имфинзи®, AstraZeneca) и атезолизумаб (антитело к PD-L1, тецентрик®, Genentech).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из следующих: ламбролизумаб (МК-3475), ниволумаб (BMS-936558), пидилизумаб (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ипилимумаб, лирилумаб, IPH2101, пембролизумаб (кейтруда®) и тремелидумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа являются REGN2810 (Regeneron), антитело к PD-1, которое исследовали с участием пациентов, страдающих базально-клеточной карциномой (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); плоскоклеточной карциномой кожи (NCT02760498); лимфомой (NCT02651662) и меланомой (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный, как CT-011, антитело, которое связывается с PD-1, используют в клинических исследованиях диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и множественной миеломы; авелумаб (бавенцио®, Pfizer/Merck KGaA), также известный, как MSB0010718C), полностью гуманизированное антитело IgG1 к PD-L1, его используют в клинических исследованиях немелкоклеточного рака легких, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, солидных опухолей, рака почки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, и рака желудка; или PDR001 (Novartis), антитело, которое связывается с PD-1, используют в клинических исследованиях немелкоклеточного рака легких, меланомы, трижды негативного рака молочной железы и прогрессирующих или метастатических солидных опухолей. Тремелидумаб (CP-675,206; Astrazeneca) является полностью гуманизированным моноклональным антителом к CTLA-4, который использовали в клинических исследованиях для ряда показаний, включая следующие: мезотелиома, колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, рак легких и немелкоклеточный рак легких, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, рак зародышевых клеток, плоскоклеточный рак головы и шеи, печеночно-клеточная карцинома, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак печени, рак печени, крупноклеточная В-клеточная лимфома, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, уротелиальный рак, рак фаллопиевых труб, множественная миелома, рак мочевого пузыря, саркома мягкой ткани и меланома. AGEN-1884 (Agenus) является антителом к CTLA4,

которое проходит фазу 1 клинических исследований прогрессирующих солидных опухолей (NCT02694822).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор белка-3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и муцин (TIM-3). Ингибиторы TIM-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesaro) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании солидных опухолей (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании солидных опухолей (NCT03099109). MBG453 (Novartis) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании прогрессирующих злокачественных опухолей (NCT02608268).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор иммунорецептора Т-клеток, содержащего домены Ig и ITIM, или TIGIT, иммунорецептор некоторых Т-клеток и NK-клеток. Ингибиторы TIGIT, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed) моноклональное антитело к TIGIT (NCT03119428).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986016 и REGN3767, и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), антитело к LAG-3, используют в исследовании глиобластомы и глиосаркомы (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), также является антителом к LAG-3 и его используют в исследовании злокачественных опухолей (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) является белком слияния LAG-3-Ig, его используют в исследованиях меланомы (NCT02676869); аденокарциномы (NCT02614833) и метастатического рака молочной железы (NCT00349934).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, агонисты которые изучают в клинических исследованиях, включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), агонистическое антитело к OX40, используют в исследованиях метастатического рака почки (NCT03092856), и прогрессирующих раковых заболеваний и

неоплазий (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck),
агонистическое антитело к OX40, проходит фазу 1 исследования раковых
заболеваний (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca),
агонистическое антитело к OX40, используют в исследованиях
5 прогрессирующих солидных опухолей (NCT02318394 и NCT02705482);
MEDI6469, агонистическое антитело к OX40 (Medimmune/AstraZeneca),
используют в исследованиях с участием пациентов, страдающих колоректальным
раком (NCT02559024), раком молочной железы (NCT01862900), раком головы и
шеи (NCT02274155) и метастатическим раком предстательной железы
10 (NCT01303705); и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело
к OX40, используют в исследовании прогрессирующих раковых заболеваний
(NCT02737475).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем
изобретении, включают агонисты CD137 (также называемого 4-1BB).
15 Агонисты CD137, которые изучают в клинических исследованиях, включают
утомилумаб (PF-05082566, Pfizer), агонистическое антитело к CD137,
используют в исследованиях диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы
(NCT02951156), и прогрессирующих раковых заболеваний и неоплазий
(NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb),
20 агонистическое антитело к CD137, используют в исследованиях меланомы и рака
кожи (NCT02652455), и глиобластомы и глиосаркомы (NCT02658981).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем
изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые изучают в
клинических исследованиях, включают варилумаб (CDX-1127, Celldex
25 Therapeutics), агонистическое антитело к CD27, используют в исследованиях
плоскоклеточного рака головы и шеи, карциномы яичников, колоректального
рака, почечноклеточного рака и глиобластомы (NCT02335918); лимфом
(NCT01460134), и глиомы и астроцитомы (NCT02924038).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем
30 изобретении, включают агонисты индуцированного глюкокортикоидом рецептора
фактора некроза опухоли (GITR). Агонисты GITR, которые изучают в
клинических исследованиях, включают TRX518 (Leap Therapeutics),
агонистическое антитело к GITR, используют в исследованиях злокачественной

меланомы и других злокачественных солидных опухолей (NCT01239134 и NCT02628574); GWN323 (Novartis), агонистическое антитело к GITR, используют в исследовании солидных опухолей и лимфомы (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), агонистическое антитело к GITR, используют в исследованиях прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02697591 и NCT03126110); МК-4166 (Merck), агонистическое антитело к GITR, используют в исследовании солидных опухолей (NCT02132754), и MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), молекула-агонистический гексамерный лиганд GITR, содержащий домен Fc IgG1 человека, используют в исследовании прогрессирующих солидных опухолей (NCT02583165).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцируемого совместного стимулятора Т-клеток (ICOS, также известного, как CD278). Агонисты ICOS, которые изучают в клинических исследованиях, включают MEDI-570 (Medimmune), агонистическое антитело к ICOS, используют в исследовании лимфомы (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), агонистическое антитело к ICOS, проходит фазу 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), агонистическое антитело к ICOS, проходит фазу 1 (NCT02904226).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы IgG-подобного рецептора клеток-киллеров (KIR). Ингибиторы KIR, которые изучают в клинических исследованиях, включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), антитело к KIR, используют в исследованиях лейкозов (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломы (NCT02252263) и лимфомы (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma), используют в исследованиях миеломы (NCT01222286 и NCT01217203) и IPH4102 (Innate Pharma), антитело к KIR, которое связывается с тремя доменами длинного цитоплазматического концевой сегмента (KIR3DL2), используют в исследовании лимфомы (NCT02593045).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD47, ингибиторы взаимодействия между CD47 и сигнальным регуляторным белком альфа (SIRPa). Ингибиторы CD47/SIRPa, которые изучают в клинических исследованиях, включают ALX-148

(Alexo Therapeutics), (SIRPa) антагонистического типа, который связывается с CD47 и предотвращает опосредуемую с помощью CD47/SIRPa передачу сигнала, проходит фазу 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), растворимый рекомбинантный белок слияния, образованный путем связывания N-концевого связывающего CD47 домена SIRPa с доменом Fc, содержащимся в IgG1 человека, действует путем связывания CD47 человека и предотвращает передачу макрофагам его сигнала "не есть", проходит фазу 1 клинических исследований (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), антитело к CD47, используют в исследовании лейкозов (NCT02641002); и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), используют в исследованиях колоректальных неоплазий и солидных опухолей (NCT02953782), острого миелолейкоза (NCT02678338) и лимфомы (NCT02953509).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые изучают в клинических исследованиях, включают MEDI9447 (Medimmune), антитело к CD73, используют в исследовании солидных опухолей (NCT02503774); и BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), антитело к CD73, используют в исследовании солидных опухолей (NCT02754141).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты белка-стимулятора генов интерферона (STING, также известный, как трансмембранный белок 173 или TMEM173). Агонисты STING, которые изучают в клинических исследованиях, включают MK-1454 (Merck), агонистический синтетический циклический динуклеотид, используют в исследовании лимфомы (NCT03010176); и ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), агонистический синтетический циклический динуклеотид, проходит фазу 1 (NCT02675439 и NCT03172936).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые изучают в клинических исследованиях, включают пексидартиниб (PLX3397, Plexxikon), малая молекула-ингибитор CSF1R, используют в исследовании колоректального рака, рака поджелудочной железы, метастатических и прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02777710), и используют в исследовании меланомы, немелкоклеточного рака легких, плоскоклеточного рака

рак головы и шеи, желудочно-кишечной стромальной опухоли (ЖКСО) и рака яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), антитело к CSF-1R, используют в исследованиях рака поджелудочной железы (NCT03153410), меланомы (NCT03101254) и солидных опухолей (NCT02718911); и BLZ945

5 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)-бензотиазол-6-илокси]-пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), предназначенный для перорального введения ингибитор CSF1R, используют в исследовании прогрессирующих солидных опухолей (NCT02829723).

10 Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора NKG2A, которые изучают в клинических исследованиях, включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), антитело к NKG2A, используют в исследованиях неоплазии головы и шеи (NCT02643550) и хронического лимфолейкоза (NCT02557516).

15 В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба или пидилизумаба.

ПРИМЕРЫ

Аббревиатуры

20	Ac:	ацетил
	AcOH:	уксусная кислота
	ACN:	ацетонитрил
	Ad:	адамантил
	АИБН:	2,2'-азо-бис-изобутиронитрил
25	B ₂ Pi _n ₂ :	бис(пинаколято)дибор-4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)
	БИНАФ:	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
	BH ₃ :	боран
	Bn:	бензил
30	Boc:	трет-бутоксикарбонил
	Boc ₂ O:	ди-трет-бутилдикарбонат
	БПО:	бензоилпероксид
	nBuOH:	n-бутанол

	КДИ:	карбонилдиимидазол
	ЦОД:	циклооктадиен
	ДАБЦО:	1,4-дiazобицикло[2.2.2]октан
	ДАТС:	диэтиламинотрифторид серы
5	dba:	дибензилиденацетон
	ДБУ:	1,8-дiazобицикло[5.4.0]ундец-7-ен
	ДХЭ:	1,2-дихлорэтан
	ДХМ:	дихлорметан
	ДЭА:	диэтиламин
10	ДГП:	дигидропиран
	ДИБАЛ-Н:	диизобутилалюминийгидрид
	ДИПА:	диизопропиламин
	ДИПЭА или ДИЭА:	N,N-диизопропилэтиламин
	ДМА:	N,N-диметилацетамид
15	ДМЭ:	1,2-диметоксиэтан
	ДМАП:	4-диметиламинопиридин
	ДМФ:	N,N-диметилформамид
	ПДМ:	перйодинан Десса-Мартина
	ДМСО:	диметилсульфоксид
20	ДФФА:	дифенилфосфорилазид
	dppf:	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
	EDC или EDCI:	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид
	ЭИ:	энантиомерный избыток
	ИЭР:	ионизация электрораспылением
25	ЭА:	этилацетат
	EtOAc:	этилацетат
	EtOH:	этанол
	МК:	муравьиная кислота
	ч:	час(ы)
30	ГАТУ:	N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уронийгексафторфосфат
	HCl:	хлористоводородная кислота
	ВЭЖХ:	высокоэффективная жидкостная хроматография

	HOAc:	уксусная кислота
	ЙБК:	2-йодоксибензойная кислота
	ИПС:	изопропиловый спирт
	KHMDS:	гексаметилдисилазид калия
5	K ₂ CO ₃ :	карбонат калия
	АГЛ:	алюмогидрид лития
	ДАЛ:	диизопропиламид лития
	м-ХПБК:	мета-хлорпербензойная кислота
	М:	молярная концентрация
10	MeCN:	ацетонитрил
	MeOH:	метанол
	Me ₂ S:	диметилсульфид
	MeONa:	метилат натрия
	MeI:	йодметан
15	мин:	минута (минуты)
	мл:	миллилитры
	мМ:	миллимолярная концентрация
	ммоль:	миллимоли
	МПа:	мегапаскаль
20	MOMCl:	метилхлорметилловый эфир
	MsCl:	метансульфонилхлорид
	MTБЭ:	метил-трет-бутиловый эфир
	nBuLi:	н-бутиллитий
	NaNO ₂ :	нитрит натрия
25	NaOH:	гидроксид натрия
	Na ₂ SO ₄ :	сульфат натрия
	NBS:	N-бромсукцинимид
	NCS:	N-хлорсукцинимид
	NFSI:	N-Фторбензолсульфонимид
30	NMO:	N-метилморфолин-N-оксид
	NMP:	N-метилпирролидин
	ЯМР:	ядерный магнитный резонанс
	°C:	градусы Цельсия

	Pd/C:	палладий на угле
	Pd(OAc) ₂ :	ацетат палладия
	ЗФФ:	забуференный фосфатом физиологический раствор
	ПЭ:	петролейный эфир
5	POCl ₃ :	оксихлорид фосфора
	PPh ₃ :	трифенилфосфин
	PuBOP:	(бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфонийгексафторфосфат
	отн.	относительный
10	КТ:	комнатная температура
	SEMCl:	хлорметил-2-триметилсилилэтиловый эфир
	НЖХ:	надкритическая жидкостная хроматография
	SOCl ₂ :	дихлорид серы
	tBuOK:	трет-бутоксид калия
15	ТБАБ:	тетрабутиламмонийбромид
	ТБАЙ:	тетрабутиламмониййодид
	ТЭА:	триэтиламин
	Tf:	трифторметансульфонат
	TfAA, АТФМС или Tf ₂ O:	ангидрид трифторметансульфоновой кислоты
20	ТФК:	трифторуксусная кислота
	ТИПС:	триизопропилсилил
	ТГФ:	тетрагидрофуран
	ТГП:	тетрагидропиран
	ТСХ:	тонкослойная хроматография
25	ТМЭДА:	тетраметилэтилендиамин
	п-ТСК:	пара-толуолсульфоновая кислота
	мас.	масса
	Xantphos:	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Общие методики синтеза

- 30 Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и их не следует считать ограничивающими. Температуры указаны в градусах Цельсия. Если не указано иное, все выпаривания проводили при пониженном давлении, предпочтительно при давлении, примерно равном от 15

до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структуру конечных продуктов, промежуточных продуктов и исходных веществ подтверждали с помощью стандартных аналитических методик, например, с помощью микроанализа и спектроскопических методик, например, МС (масс-спектрометрия), ИК (инфракрасная спектроскопия), ЯМР. Используемые аббревиатуры являются такими, как принято в данной области техники.

Все исходные вещества, структурные фрагменты, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие реагенты, растворители и катализаторы, использовавшиеся для синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, имеются в продаже или их можно получить по методикам органического синтеза, известным специалисту с общей подготовкой в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам органического синтеза, известным специалисту с общей подготовкой в данной области техники, приведенным в представленных ниже примерах.

Все реакции проводили в атмосфере азота или аргона, если не указано иное.

Исследования с помощью протонного ЯМР (^1H ЯМР) проводили в дейтерированном растворителе. В случае некоторых соединений, раскрытых в настоящем изобретении, один или большее количество сдвигов ^1H перекрываются с сигналами остаточных протонов растворителя; эти сигналы не указаны в экспериментальном разделе, приведенном ниже в настоящем изобретении.

Таблица 2: Аналитические приборы

ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия)	Shimadzu UFLC MS: LCMS-2020 Agilent Technologies 1200 series MS: Agilent Technologies 6110 Agilent Technologies 1200 series MS: LC/MSD VL
ЯМР	BRUKER AVANCE III/400; частота (МГц) 400,13; ядро: ^1H ; количество сканирований: 8
Препаративная ВЭЖХ	системы Gilson GX-281: приборы GX-A, GX-B, GX-C, GX-D, GX-E, GX-F, GX-G и GX-H
ГХМС (газовая хроматография - масс-спектрометрия)	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
Аналитическая КНЖХ (капиллярная надкритическая жидкостная хроматография)	Agilent Technologies 1290 Infinity
Препаративная КНЖХ	Waters SFC Prep 80

Исследование с помощью ЖХМС в кислой среде: исследование с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1200 Series LC/MSD или Shimadzu LCMS 2020, снабженного источником ионизации электрораспылением и квадрупольным детектором МС [ЭР+ (в режиме положительных ионов) для получения MH^+], и снабженного колонкой Chromolith Flash RP-18e, 25×2,0 мм, при элюировании с помощью 0,0375 об.% ТФК в воде (растворитель А) и 0,01875 об.% ТФК в ацетонитриле (растворитель В). Другие исследования с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1290 Infinity RRLC, соединенного с детектором по массе Agilent 6120. Используемой колонкой являлась ВЕН C18, 50×2,1 мм, 1,7 мкм. Скорость потока в колонке составляла 0,55 мл /мин и в качестве подвижной фазы использовали (А) 2 мМ ацетата аммония в 0,1% растворе муравьиной кислоты в воде и (В) 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Исследование с помощью ЖХМС в щелочной среде: исследование с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1200 Series LC/MSD или Shimadzu LCMS 2020, снабженного источником ионизации электрораспылением и квадрупольным детектором МС [ЭР+ (в режиме положительных ионов) для получения MH^+], и снабженного колонками Xbridge C18, 2,1×50 мм, заполненными содержащими покрытие частицами диоксида кремния C18 размером 5 мкм, или колонками Kinetex EVO C18, 2,1×30 мм, заполненными содержащими покрытие частицами диоксида кремния C18

размером 5 мм, при элюировании с помощью 0,05 об.% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в воде (растворитель А) и ацетонитрила (растворитель В).

Методика анализа с помощью ВЭЖХ: исследование с помощью ВЭЖХ проводили с использованием колонки XBridge C18, 150×4,6 мм, 5 мкм. Скорость потока в колонке составляла 1,0 мл /мин и в качестве подвижной фазы использовали (А) 0,1% аммиака в воде и (В) 0,1% аммиака в ацетонитриле.

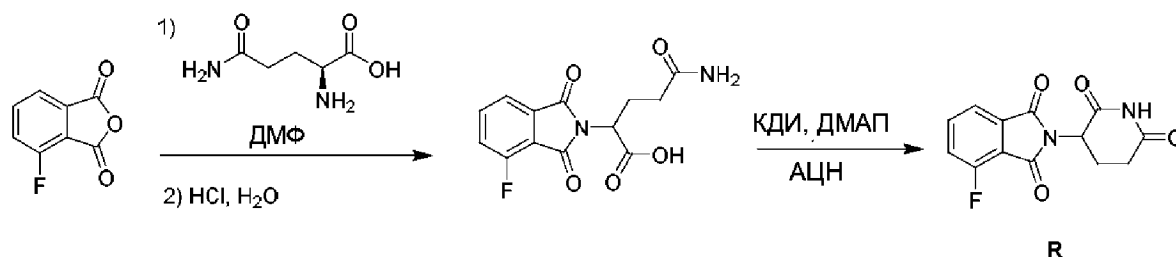
Методика анализа с помощью препаративной ВЭЖХ: соединение очищали с использованием Shimadzu LC-20AP и УФ (ультрафиолетового) детектора. Используемой колонкой являлась X-BRIDGE C18, (250×19) мм, 5 мкм. Скорость потока в колонке составляла 16,0 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали (А) 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде и (В) ацетонитрил. В методике с использованием щелочной среды использовали (А) 5 мМ бикарбоната аммония и 0,1% NH_3 в воде и (В) ацетонитрил или (А) 0,1% раствор гидроксида аммония в воде и (В) ацетонитрил. УФ-спектры снимали при длине волны, равной 202 и 254 нм.

Методика ЯМР: Спектры ^1H ЯМР снимали с использованием Bruker Ultra Shield Advance, 400 МГц/зонд: 5 мм (BBFO). Химические сдвиги приведены в част./млн.

Как описано в приведенных ниже примерах, в некоторых типичных вариантах осуществления соединения получали в соответствии с приведенными ниже общими методиками. Следует понимать, что, хотя общие методики описывают синтез некоторых соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведенные ниже общие методики и другие методики, известные специалисту с общей подготовкой в данной области техники, можно использовать для получения всех соединений и подклассов и типов каждого из этих соединений, описанных в настоящем изобретении.

Промежуточные продукты

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион
(промежуточный продукт R)



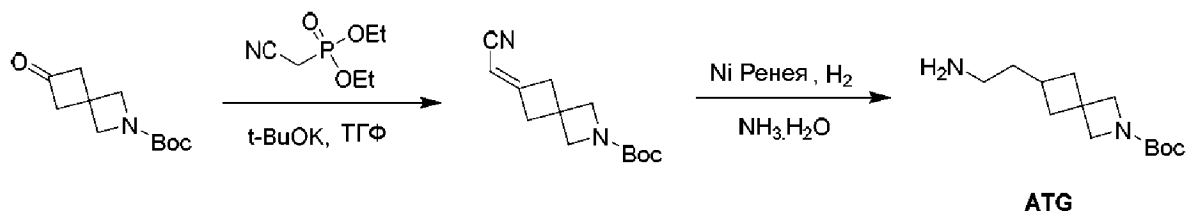
5 Стадия 1 - 5-Амино-2-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентановая кислота

При перемешивании к раствору 4-фторизобензофуран-1,3-диона (25 г, 150 ммоль, регистрационный № CAS: 652-39-1) в ДМФ (100 мл) при КТ добавляли L-глутамин (22 г, 150 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, переносили в 4 н. водный раствор HCl и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 36 ч. Затем осадившееся твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили при пониженном давлении и получали 5-амино-2-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентановую кислоту в виде белого твердого вещества (28 г, 63%). ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 295 (M+H)⁺.

Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион

При перемешивании к раствору 5-амино-2-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентановой кислоты (28 г, 95 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) при КТ добавляли КДИ (19 г, 110 ммоль) и ДМАП (0,14 г, 1,1 ммоль). Затем полученную реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 5 ч. Затем реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ) и получали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион в виде желтого твердого вещества (12 г, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ част./млн 11,16 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 5,19-5,14 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 1H).

трет-Бутил-6-(2-аминоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат
(промежуточный продукт АТГ)



Стадия 1 - трет-Бутил-6-(цианометилен)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-

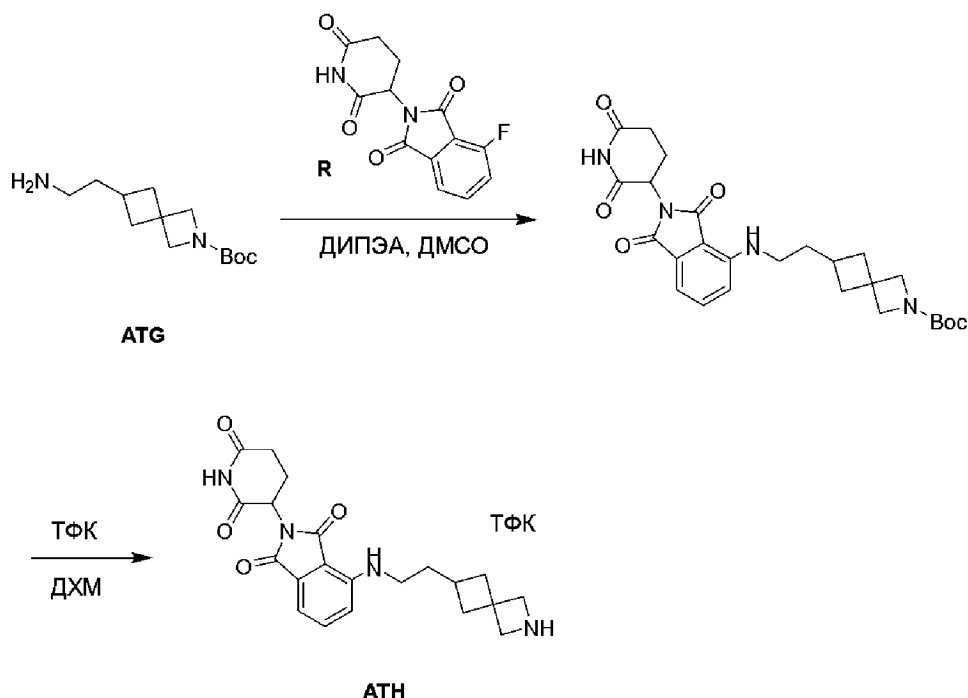
5 карбоксилат

К раствору *t*-BuOK (3,98 г, 35,5 ммоль) в ТГФ (35 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор 2-диэтоксифосфорилацетонитрила (6,29 г, 35,5 ммоль) в ТГФ (70 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор трет-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (5,00 г, 23,7 ммоль, регистрационный № CAS: 1147557-97-8) в ТГФ (35 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали водой (10 мл) и растворитель удаляли в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА, от 5:1 до 1:1) и получали искомое соединение (4,10 г, выход 66%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,55 (t, J=2,4 Гц, 1H), 3,91 (d, J=2,0 Гц, 4H), 3,17-3,01 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-6-(2-аминоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-(цианометилен)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (4,10 г, 17,5 ммоль) в MeOH (80 мл) и NH₃·H₂O (8 мл) добавляли Ni Ренея (1,50 г, 17,5 ммоль). Смесь дегазировали и 3 раза продували газообразным H₂ и затем перемешивали в атмосфере H₂ при давлении, равном 50 фунт-сила/дюйм², при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×5 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (3,10 г, выход 66%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,82 (d, J=7,6 Гц, 4H), 2,47-2,00 (m, 5H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

4-[2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт АТН)



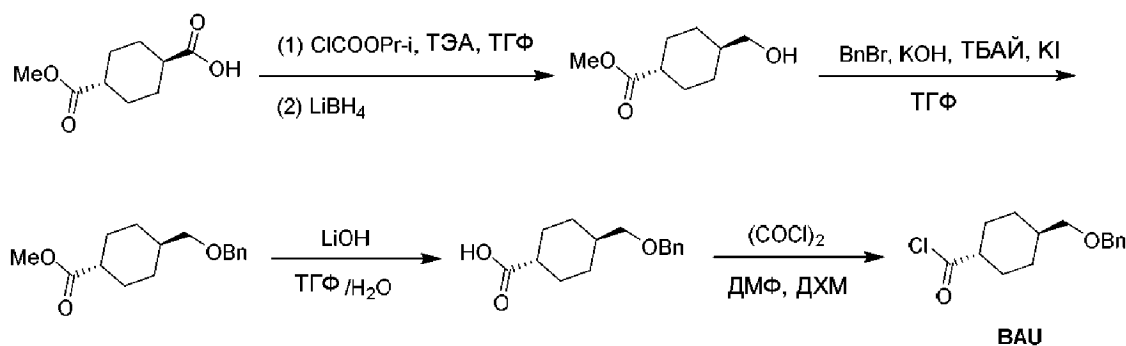
Стадия 1 - трет-Бутил-6-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-(2-аминоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (3,00 г, 12,5 ммоль, промежуточный продукт АТГ) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (3,79 г, 13,7 ммоль, промежуточный продукт R) в ДМСО (30 мл) добавляли ДИПЭА (4,84 г, 37,5 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью ЭА (150 мл), промывали водой (3×50 мл) и рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт, который очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (3,20 г, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 7,59 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,11-6,97 (m, 2H), 6,49 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,22 (q, J=6,4 Гц, 2H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,16 (t, J=7,6 Гц, 1H), 2,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,65 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 497,3 (M+H)⁺.

Стадия 2 - 4-[2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-6-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,30 г, 604 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (2,31 г, 20,3 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,18 г, соль с ТФК, выход 58%) в виде желтого твердого вещества.

(1R,4r)-4-((Бензилокси)метил)циклогексанкарбонилхлорид (промежуточный продукт ВАУ)



Стадия 1 - (1R,4r)-Метил-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоксилат

К раствору 4-метоксикарбонилциклогексанкарбоновой кислоты (20,0 г, 107 ммоль, регистрационный № CAS: 15177-67-0) в ТГФ (200 мл) при 0°C добавляли Et₃N (21,7 г, 215 ммоль, 29,9 мл) и изопропилхлорформиат (19,7 г, 161 ммоль, 22,4 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь фильтровали и при 0°C порциями добавляли LiBH₄ (11,7 г, 537 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакцию останавливали (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×1000 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (9,70 г, выход 52%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,67 (s, 3H), 3,47 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,26 (tt, J=3,6, 12,4 Гц, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,88 (dd, J=3,2, 13,6 Гц, 2H), 1,56-1,39 (m, 3H), 1,07-0,93 (m, 2H).

Стадия 2 - (1R,4r)-Метил-4-((бензилокси)метил)циклогексанкарбоксилат

К раствору метил-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоксилата (9,70 г, 56,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли КОН (4,74 г, 84,5 ммоль), ТБАЙ (4,16 г, 11,3 ммоль), KI (1,87 г, 11,3 ммоль) и VnBr (14,5 г, 84,5 ммоль, 10,0 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (11,0 г, выход 74%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,27 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,29 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,25 (tt, $J=3,6, 12,4$ Гц, 1H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,91 (br dd, $J=3,6, 13,6$ Гц, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,08-0,94 (m, 2H).

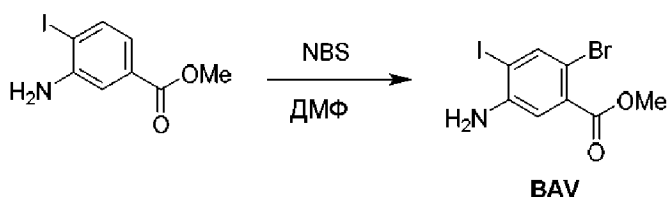
Стадия 3 - (1R,4r)-4-((бензилокси)метил)циклогексанкарбоновая кислота

К раствору метил-4-(бензилоксиметил)циклогексанкарбоксилата (11,0 г, 41,9 ммоль) в ТГФ (100 мл), MeOH (20 мл) и H_2O (20 мл) добавляли LiOH (5,02 г, 210 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и промывали с помощью ПЭ (200 мл). Водную фазу подкисляли с помощью HCl (водный раствор, 1M) до обеспечения pH=4. Затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×200 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (10,1 г, выход 97%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,26 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,30 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,28 (tt, $J=3,6, 12,4$ Гц, 1H), 2,05 (dd, $J=2,8, 13,6$ Гц, 2H), 1,92 (dd, $J=2,8, 13,6$ Гц, 2H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,46 (dq, $J=3,6, 12,8$ Гц, 2H), 1,11-0,95 (m, 2H).

Стадия 4 - (1R,4r)-4-((Бензилокси)метил)циклогексанкарбонилхлорид

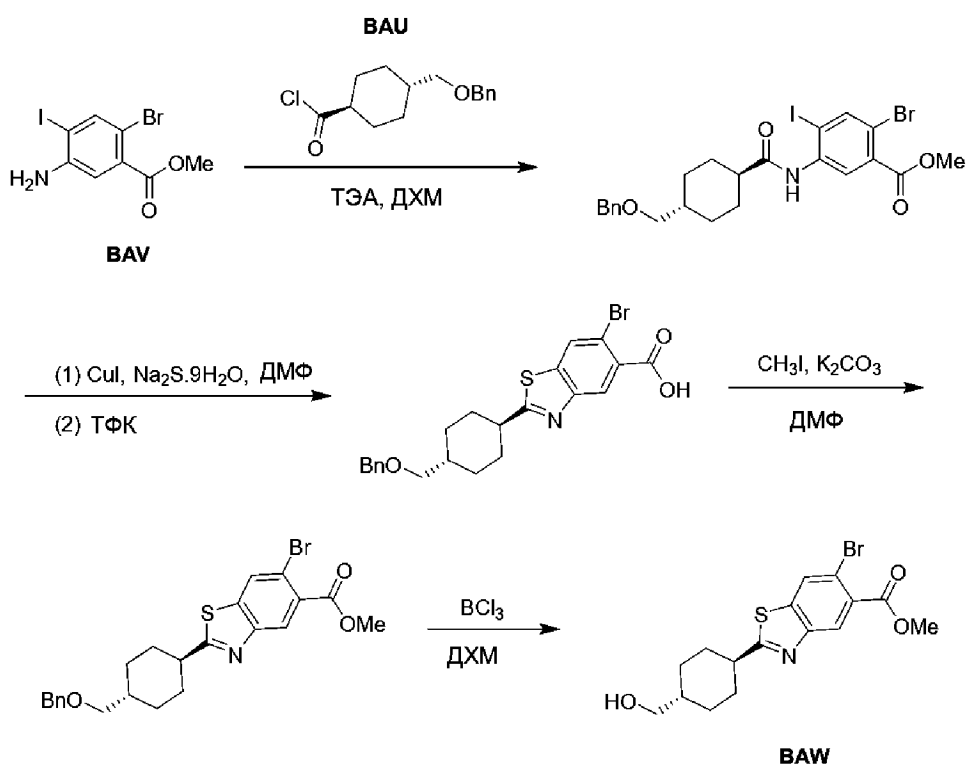
К раствору 4-(бензилоксиметил)циклогексанкарбоновой кислоты (10,0 г, 40,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0°C порциями добавляли ДМФ (294 мг, 4,03 ммоль) и $(\text{COCl})_2$ (7,67 г, 60,4 ммоль, 5,29 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (10,7 г, выход 99%) в виде желтого масла.

Метил-5-амино-2-бром-4-йодбензоат (промежуточный продукт BAV)



К раствору метил-3-амино-4-йодбензоата (5,00 г, 18,1 ммоль, регистрационный № CAS: 412947-54-7) в ДМФ (25 мл) добавляли NBS (3,28 г, 18,4 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения смесь выливали в 500 мл воды и получали твердое вещество. Смесь фильтровали, затем осадок на фильтре промывали водой (3×50 мл) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (6,00 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,66 (br s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Метил-6-бром-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат (промежуточный продукт BAW)



Стадия 1 - Метил-5-[[4-(бензилоксиметил)циклогексанкарбонил]амино]-2-бром-4-йодбензоат

- К раствору метил-5-амино-2-бром-4-йодбензоата (707 мг, 1,9 ммоль, промежуточный продукт ВAV) в ДХМ (10 мл) добавляли Et₃N (603 мг, 5,96 ммоль). Затем к реакционной смеси добавляли смесь 4-(бензилоксиметил)циклогексанкарбонилхлорида (530 мг, 1,99 ммоль, промежуточный продукт ВАУ) и ДХМ (20 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×100 мл).
- Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и более существенную часть растворителя выпаривали. Затем осаждалось твердое вещество, затем его отфильтровывали, осадок на фильтре сушили в вакууме и получали искомое соединение (660 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,76 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 5H), 4,52 (d, J=1,6 Гц, 2H), 3,92 (d, J=1,6 Гц, 3H), 3,34 (dd, J=1,6, 6,0 Гц, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,12 (d, J=13,2 Гц, 2H), 2,00 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,77-1,58 (m, 3H), 1,19-1,05 (m, 2H).

Стадия 2 - 2-[4-(Бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоновая кислота

- К раствору метил-5-[[4-(бензилоксиметил)циклогексанкарбонил]амино]-2-бром-4-йод-бензоата (5,60 г, 9,55 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли CuI (363 мг, 1,91 ммоль) и Na₂S·9H₂O (13,7 г, 57,3 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч и затем охлаждали до КТ. Затем к смеси добавляли ТФК (15,4 г, 135 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. После завершения остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (4,00 г, выход 56%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 462,1 (M+3)⁺.

- Стадия 3 - Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

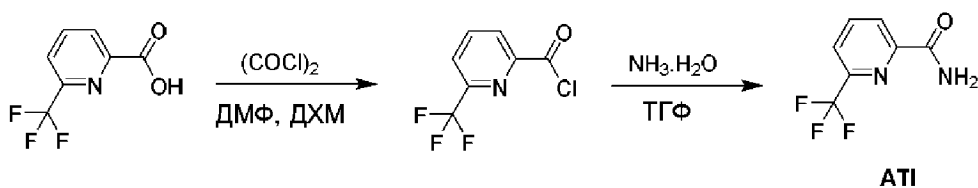
К раствору 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоновой кислоты (4,00 г, 8,69 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли CH₃I (2,47 г,

17,3 ммоль) и K_2CO_3 (2,40 г, 17,3 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА, 3:1) и получали искомое соединение (3,00 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 5H), 4,44 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,97 (t, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,87 (s, 5H), 2,80 (s, 5H), 2,19 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,95 (d, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,58 (q, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,20-1,07 (m, 2H).

Стадия 4 - Метил-6-бром-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (2,00 г, 4,22 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли BCl_3 (9,88 г, 84,3 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения к смеси добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,60 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,55 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 3H), 1,29-1,16 (m, 2H).

6-(Трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт АТІ)



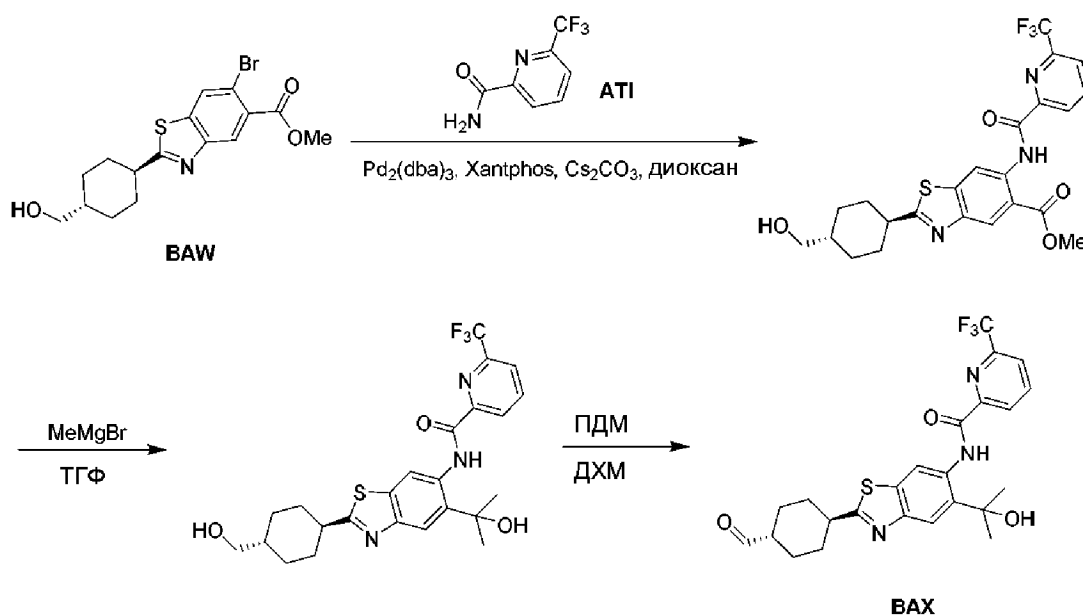
Стадия 1 - 6-(Трифторметил)пиридин-2-карбонилхлорид

К смеси 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (21,0 г, 109 ммоль, регистрационный № CAS: 131747-42-7) и ДМФ (401 мг, 5,49 ммоль) в ДХМ (300 мл) при 0°C добавляли $(COCl)_2$ (27,9 г, 219 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (22 г, выход 95%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2 - 6-(Трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

К раствору 6-(трифторметил)пиридин-2-карбонилхлорида (21,5 г, 102 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (143 г, 1,03 моля, 158 мл, 25% раствор). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию концентрировали в вакууме для удаления ТГФ и затем фильтровали и получали осадок на фильтре, представляющий собой искомым продукт (19 г, выход 90%), светло-желтое твердое вещество. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35-8,24 (m, 2H), 8,08 (dd, $J=1,6, 6,8$ Гц, 1H), 8,05-7,78 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 191,0 ($M+H$) $^+$.

N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт ВАХ)



Стадия 1 - Метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-6-бром-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (300 мг, 780 мкмоль, промежуточный продукт ВАВ) и 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (163 мг, 858 мкмоль, промежуточный продукт АТИ) в диоксане (30 мл) при 25°C добавляли Xantphos (90,3 мг, 156 мкмоль), Cs_2CO_3 (763 мг, 2,34 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (71,4 мг, 78,1 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (120 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400

МГц, ДМСО- d_6) δ 12,82 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50-8,46 (m, 1H), 8,45-8,38 (m, 1H), 8,23 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,53-4,40 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,27 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,19 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,18-1,05 (m, 2H).

5 Стадия 2 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил] -6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

К раствору метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (120 мг, 243 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 405 мкл). Смесь

10 перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали путем проводимого при 0°C добавления насыщенного раствора NH_4Cl (10 мл) и затем смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×50 мл).

Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток

15 очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; В, %: 44%-74%, 10 мин) и получали искомое соединение (80,0 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,56 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,51-8,45 (m, 1H), 8,39 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,28 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,19

20 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,19-1,06 (m, 2H).

Стадия 3 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

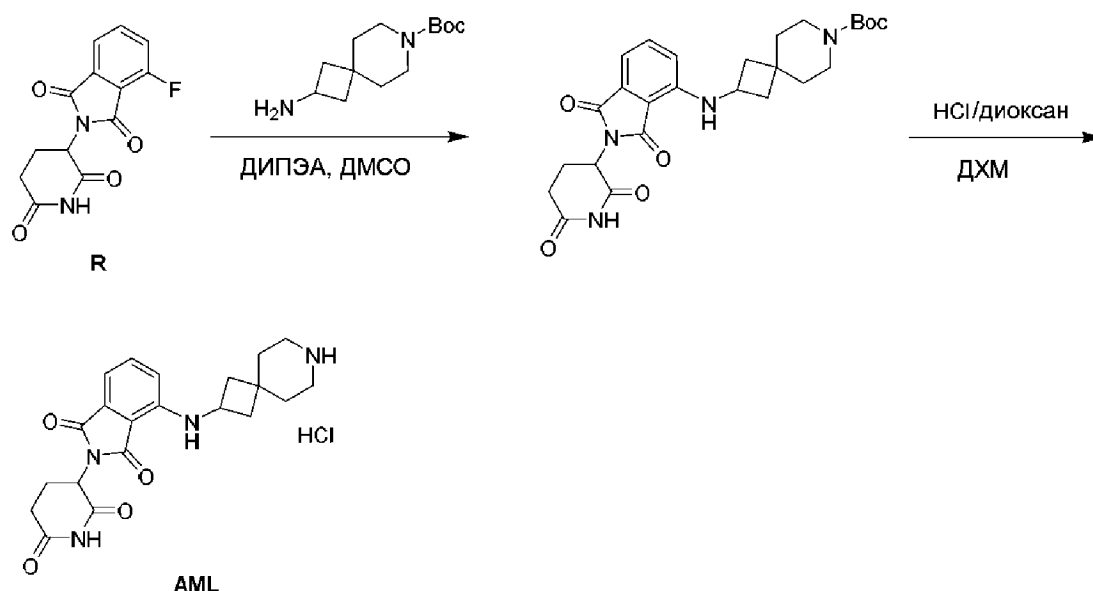
25 К раствору N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (50,0 мг, 101 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ПДМ (51,5 мг, 121 мкмоль).

Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения к смеси добавляли 10 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и 10 мл насыщенного раствора

30 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (60,0

мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 492,2 (M+1)⁺.

4-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-иламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт AML)



5

Стадия 1 - трет-Бутил-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (0,50 г, 1,81 ммоль, промежуточный продукт R) и трет-бутил-2-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (478 мг, 1,99 ммоль, регистрационный № CAS: 1239319-82-4) в ДМСО (10 мл) добавляли ДИПЭА (468 мг, 3,62 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали

15

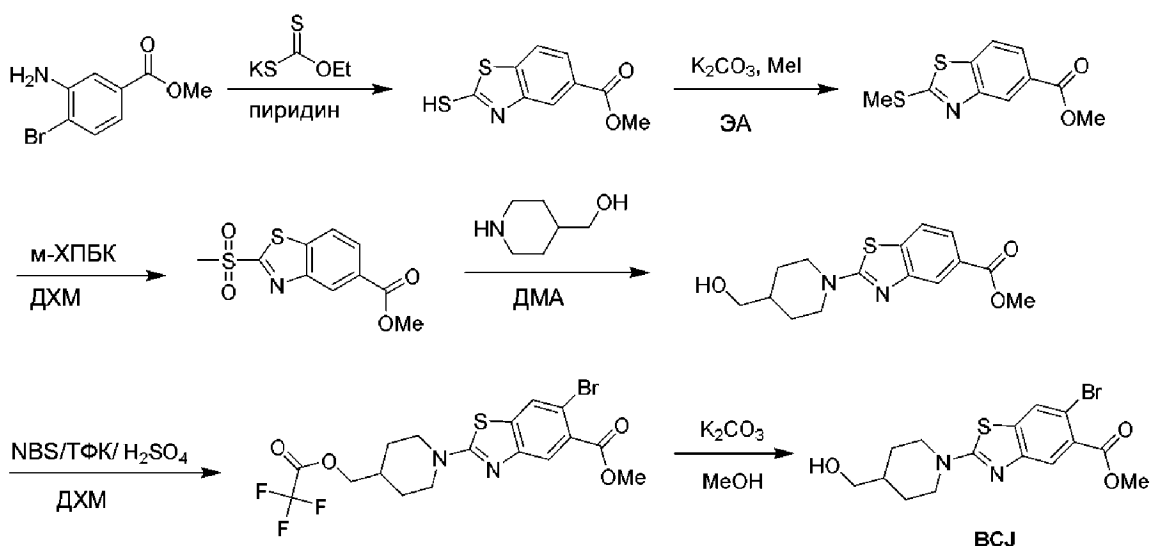
искомое соединение (0,80 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,31 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

20

Стадия 2 - 4-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-иламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

К смеси трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,80 г, 1,61 ммоль) и ДХМ (20 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1,21 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (690 мг, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 397,2 (M+H)⁺.

Метил-6-бром-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат (промежуточный продукт ВСJ)



Стадия 1 - Метил-2-сульфанил-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-3-амино-4-бромбензоата (5,00 г, 21,7 ммоль, регистрационный № CAS: 46064-79-3) в пиридине (60 мл) при 25°C добавляли этоксикарботиоилсульфанилат калия (5,23 г, 32,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 110°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме для удаления пиридина, затем смесь повторно растворяли в 50 мл H₂O и добавляли 1 н. водный раствор HCl до обеспечения pH=1-2. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (4,00 г, выход 65%, чистота 80%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,98 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).

Стадия 2 - Метил-2-метилсульфанил-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-сульфанил-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (3,80 г, 16,8 ммоль) и K_2CO_3 (245 мг, 1,78 ммоль) в ЭА (50 мл) добавляли CH_3I (33,7 ммоль, 2,10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь
5 фильтровали и промывали с помощью ЭА (3×50 мл). Органическую фазу концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1) и получали искомое соединение (3,00 г, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H);
10 ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 240,2 ($M+H$)⁺.

Стадия 3 - Метил-2-метилсульфонил-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-метилсульфанил-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (2,00 г, 8,36 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли м-ХПБК (1,87 г, 10,8 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. После завершения к смеси добавляли
15 насыщенный раствор $NaHCO_3$. (20 мл) и насыщенный раствор $Na_2S_2O_3$ (20 мл), затем смесь экстрагировали с помощью 90 мл ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,20 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺)
20 m/z 272,0 ($M+H$)⁺.

Стадия 4 - Метил-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-метилсульфонил-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (1,10 г, 4,05 ммоль) в ДМА (10 мл) добавляли 4-пиперидилметанол (933 мг, 8,11
25 ммоль, регистрационный № CAS: 6457-49-4). Смесь перемешивали при нагревании микроволновым излучением при 130°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью ЭА 150 мл (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 100 мл рассола, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и
30 концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,30 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 307,1 ($M+H$)⁺.

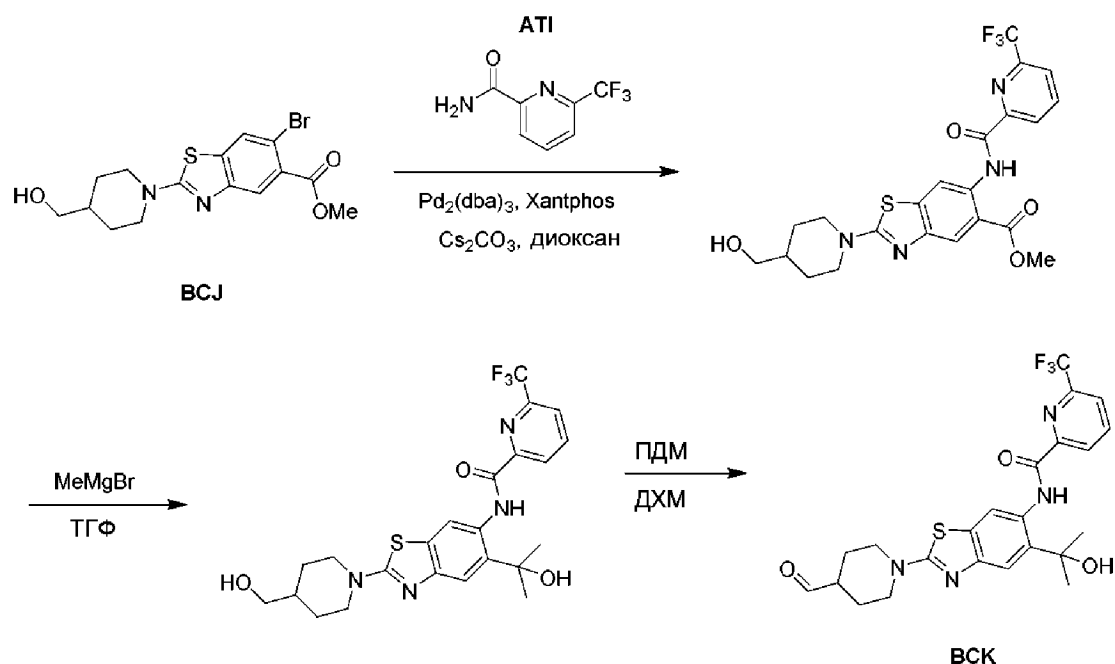
Стадия 5 - Метил-6-бром-2-[4-[(2,2,2-трифторацетил)оксиметил]-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (1,20 г, 3,92 ммоль) в ТФК (10 мл), H_2SO_4 (5 мл) и ДХМ (10 мл) добавляли NBS (906 мг, 5,09 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью 50 мл воды со льдом и экстрагировали с помощью ДХМ 150 мл (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 100 мл рассола, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,00 г, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 482,8 ($\text{M}+3$)⁺.

Стадия 6 - Метил-6-бром-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-6-бром-2-[4-[(2,2,2-трифторацетил)оксиметил]-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (2,00 г, 4,16 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли K_2CO_3 (1,72 г, 12,4 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (400 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 387,0 ($\text{M}+3$)⁺.

N-[2-(4-Формил-1-пиперидил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт ВСК)



Стадия 1 - Метил-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-6-[[6-

(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-6-бром-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (350 мг, 908 мкмоль, промежуточный продукт ВСJ) и 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (172 мг, 908 мкмоль, промежуточный продукт АТI) в диоксане (20 мл) при 25°C добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

(83,1 мг, 90,8 мкмоль), Xantphos (105 мг, 181 мкмоль) и Cs_2CO_3 (591 мг, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и затем остаток

разбавляли с помощью 50 мл воды и экстрагировали с помощью ЭА 150 мл (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 100 мл рассола,

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) и

получали искомое соединение (250 мг, выход 55%) в виде желтого твердого

вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,69 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,50-8,45 (m, 1H), 8,44-8,38 (m, 1H), 8,23 (dd, $J=0,8, 8,4$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 4,56 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,24-3,14 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 495,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2 - N-[5-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

К раствору метил-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-6-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (200 мг, 404 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли MeMgBr (3 М, 674 мкл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью 10 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Затем смесь разбавляли с помощью 50 мл воды и экстрагировали с помощью ЭА 90 мл (3×30 мл).

Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл рассола, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (250 мг, чистота 80%, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,49-8,43 (m, 1H), 8,41-8,34 (m, 1H), 8,17 (dd, J=0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,55 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 1,79 (d, J=12,8 Гц, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,29-1,21 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 495,2 (M+H)⁺.

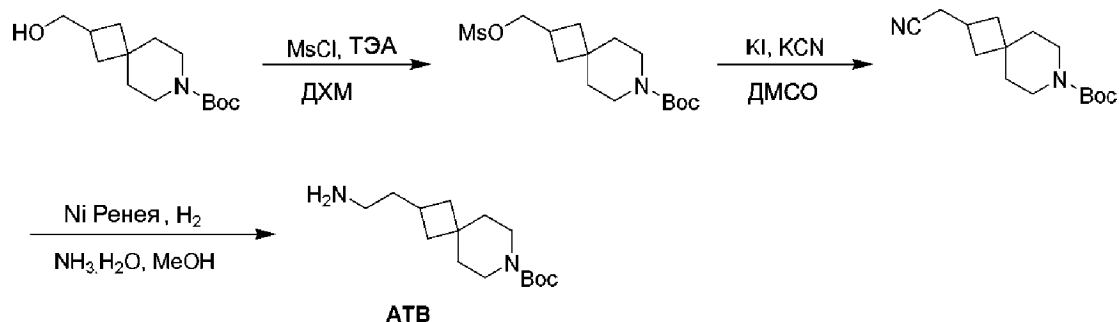
Стадия 3 - N-[2-(4-Формил-1-пиперидил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

К раствору N-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (240 мг, 485 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ПДМ (71,1 мг, 582 мкмоль).

Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. После завершения к реакционной смеси добавляли 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и 10 мл насыщенного водного раствора Na₂S₂O₃ и затем смесь экстрагировали с

помощью 90 мл ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 50 мл рассола, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (150 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,88-8,73 (m, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,41-8,35 (m, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 6,04-5,88 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,31 (s, 4H), 3,24-3,04 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,40-1,14 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 493,1 (M+H)⁺.

трет-Бутил-2-(2-аминоэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат
(промежуточный продукт АТВ)



Стадия 1 - трет-Бутил-2-(метилсульфонилоксиметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-(гидроксиметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,00 г, 3,92 ммоль, регистрационный № CAS: 1356476-27-1) и ТЭА (594 мг, 5,87 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C добавляли MsCl (538 мг, 4,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0~20°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,20 г, выход 91%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,20 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-2-(цианометил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-(метилсульфонилоксиметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,20 г, 3,60 ммоль) и KI (896 мг, 5,40 ммоль) в ДМСО (15 мл) при 25°C добавляли KCN (257 мг, 3,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1) и получали искомое соединение (510 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 3,43-3,33 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,70-2,52 (m, 1H), 2,45 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

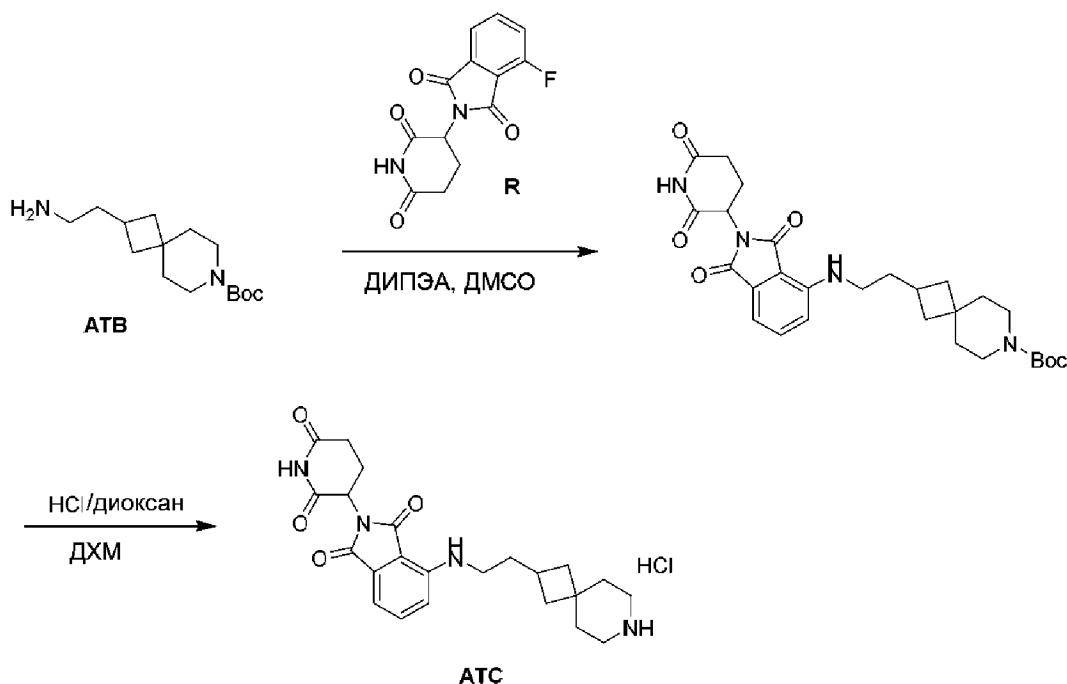
Стадия 3 - трет-Бутил-2-(2-аминоэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-(цианометил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-

5 карбоксилата (0,50 г, 1,89 ммоль) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (910 мг, 7,27 ммоль, 28% раствор) в MeOH (10 мл) добавляли Ni Ренея (32,4 мг, 378 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт-сила/дюйм²) при 20°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (50 мл). Объединенную органическую фазу

10 концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (400 мг, выход 78%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,25-3,23 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,42 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,36-1,28 (m, 4H).

4-[2-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-
15 пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт АТС)



Стадия 1 - трет-Бутил-2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-
диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-(2-аминоэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-

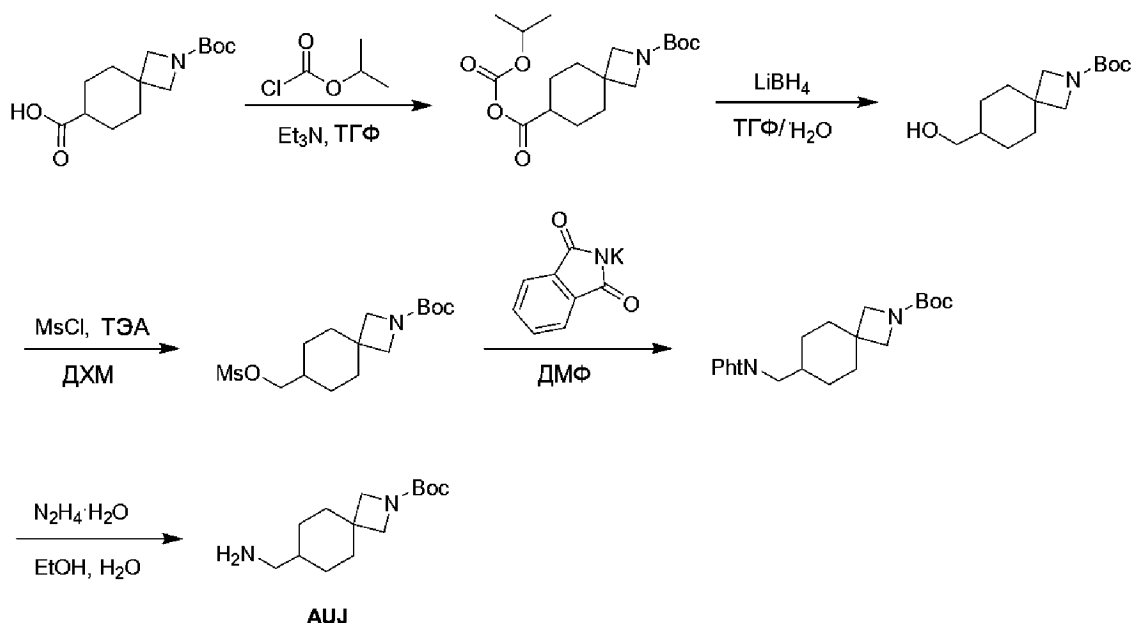
20 карбоксилата (160 мг, 596 мкмоль, промежуточный продукт АТВ) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (181 мг, 655 мкмоль,

промежуточный продукт R) в ДМСО (3 мл) добавляли ДИПЭА (154 мг, 1,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (0,1% МК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 3,19 -3,14 (m, 2H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 6H), 1,37 (s, 9H).

Стадия 2 - 4-[2-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (50,0 мг, 95,3 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (43,0 мг, выход 97%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 425,3 (M+H)⁺.

трет-Бутил-7-(аминометил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
(промежуточный продукт AUJ)



Стадия 1 - 2-трет-Бутил-7-изопропоксикарбонил-2-азаспиро[3.5]нонан-2,7-
5 дикарбоксилат

К раствору 2-трет-бутоксикарбонил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоновой
кислоты (840 мг, 3,12 ммоль, регистрационный № CAS: 1363381-18-3) в ТГФ
(10,0 мл) добавляли Et₃N (1,26 г, 12,5 ммоль) и изопропилхлорформиат (573 мг,
4,68 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения
10 смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ТГФ (30 мл).
Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,10 г,
выход 99%) в виде желтого масла.

Стадия 2 - трет-Бутил-7-(гидроксиметил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-
карбоксилат

К раствору трет-бутилизопропоксикарбонил-2-азаспиро[3.5]нонан-2,7-
дикарбоксилата (1,10 г, 3,09 ммоль) в смеси растворителей, содержащей ТГФ (20
мл) и Н₂О (1 мл), добавляли LiBH₄ (404 мг, 18,5 ммоль). Смесь перемешивали
при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакцию при 0°C останавливали водой
(5,0 мл) и затем смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенные
20 органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄,
фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (800
мг, выход 80%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,57 (s,

2H), 3,54 (s, 2H), 3,42 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,89 (d, J=13,4 Гц, 2H), 1,76-1,67 (m, 3H), 1,45-1,39 (m, 12H), 1,01-0,89 (m, 2H).

Стадия 3 - трет-Бутил-7-(метилсульфонилоксиметил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

5 К раствору трет-бутил-7-(гидроксиметил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (800 мг, 3,13 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли Et₃N (951 мг, 9,40 ммоль). Затем к смеси добавляли MsCl (43,0 мг, 3,76 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток разбавляли водой (50 мл) и
10 экстрагировали с помощью ЭА (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,00 г, выход 95%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,04 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,60 (d, J=11,6 Гц, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,95 (d, J=13,6 Гц, 2H), 1,82-1,72 (m, 3H), 1,46 (s, 10H), 1,11-1,02 (m, 2H).

Стадия 4 - трет-Бутил-7-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

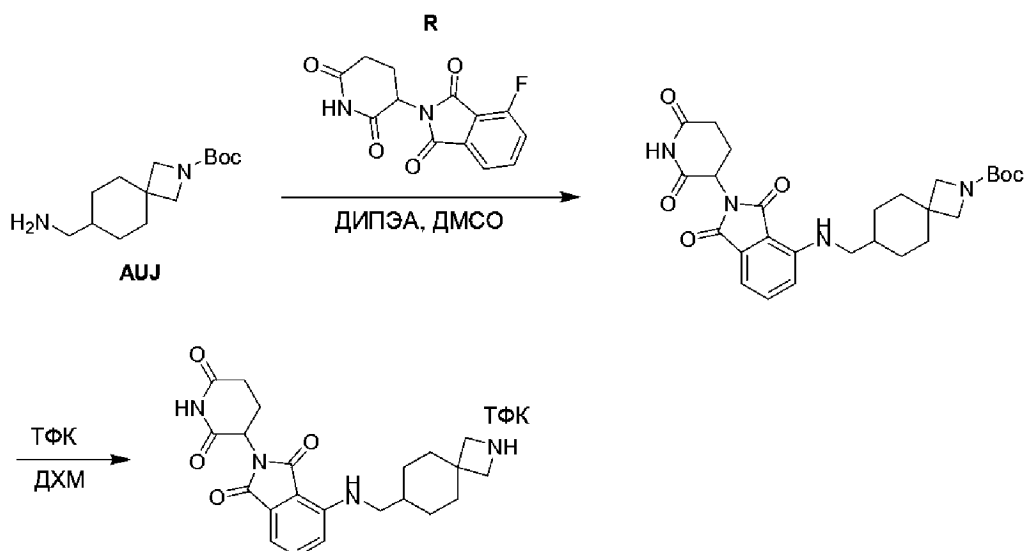
К раствору трет-бутил-7-(метилсульфонилоксиметил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,00 г, 3,00 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли (1,3-
20 диоксоизоиндолин-2-илат) калия (833 мг, 4,50 ммоль, регистрационный № CAS: 1074-82-4). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток
25 растирали со смесью ПЭ/ЭА (3:1) и осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (200 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,81-7,76 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,48-3,44 (m, 3H), 1,82 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,33-1,26 (m, 2H), 1,04-0,90 (m, 2H).

30 Стадия 5 - трет-Бутил-7-(аминометил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-7-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (200 мг, 520 мкмоль) в EtOH (5,0 мл) добавляли NH₂NH₂·H₂O (130 мг, 2,60 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в

течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток промывали с помощью ДХМ (3×50 мл), затем фильтровали, и органическую фазу концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (100 мг, выход 75%) в виде бесцветного масла.

- 5 4-(2-Азаспиро[3.5]нонан-7-илметиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт АУК)



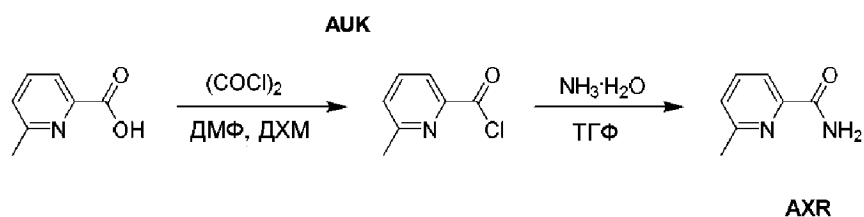
Стадия 1 - трет-Бутил-7-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]метил]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

- 10 К раствору трет-бутил-7-(аминометил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (100 мг, 393 мкмоль, промежуточный продукт AUJ) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (108 мг, 393 мкмоль, промежуточный продукт R) в ДМСО (2 мл) добавляли ДИПЭА (50,8 мг, 393 мкмоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После завершения
- 15 реакцию останавливали с помощью H₂O (0,2 мл) и смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (90,0 мг, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,19-10,96 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,99 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,55 (t, J=6,2 Гц, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 3,13 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 12H), 1,04-0,92 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 511,1 (M+ 1)⁺.
- 20

Стадия 2 - 4-(2-Азаспиро[3.5]нонан-7-илметиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-7-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]метил]-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (80,0 мг, 156 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (64,0 мг, выход 99,51%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 411,3 ($M+1$)⁺.

6-Метилпиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт AXR)



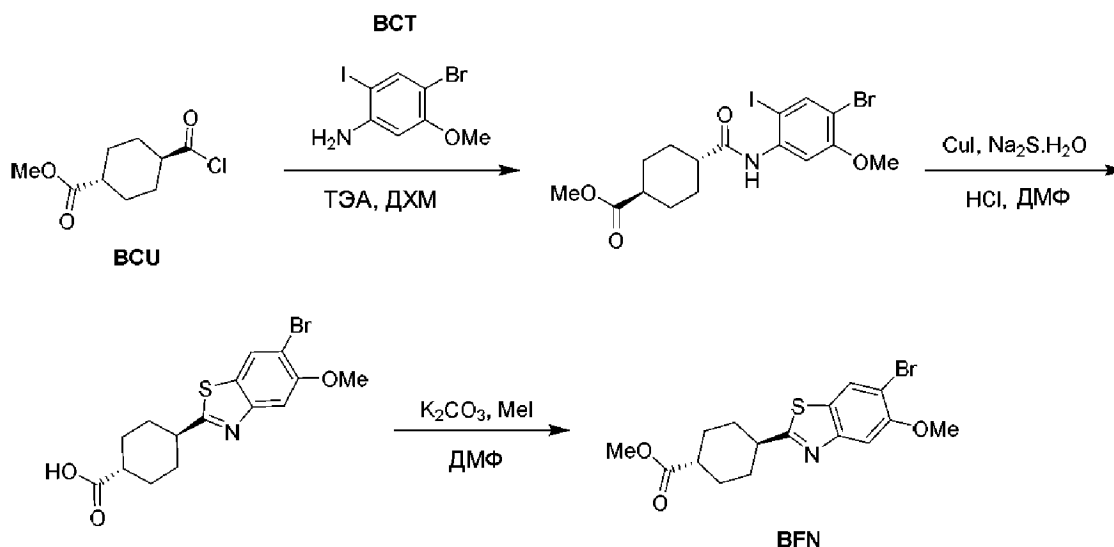
Стадия 1 - 6-Метилпиридин-2-карбонилхлорид

К раствору 6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 7,29 ммоль, регистрационный № CAS: 934-60-1) и (COCl)₂ (1,11 г, 8,75 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли ДМФ (53,3 мг, 729 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,10 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2 - 6-Метилпиридин-2-карбоксамид

Раствор 6-метилпиридин-2-карбонилхлорида (1,10 г, 7,07 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли к NH₃·H₂O (9,73 мл, 70,7 ммоль, 28% раствор). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (2×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (560 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03-7,74 (m, 2H), 7,65 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,23 (s, 1H), 2,49 (s, 3H).

Метил-4-(6-бром-5-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)циклогексанкарбоксилат
(промежуточный продукт BFN)



Стадия 1 - (1г,4г)-Метил-4-((4-бром-2-йод-5-метоксифенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат

К раствору 4-бром-2-йод-5-метоксианилина (880 мг, 2,68 ммоль, промежуточный продукт BCT) and Et₃N (814 мг, 8,05 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли метил-4-хлоркарбонилциклогексанкарбоксилат (549 мг, 2,68 ммоль, промежуточный продукт BCU). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и остаток растирали с со смесью ПЭ:ЭА = 3:1 и получали искомое соединение (800 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,15 (d, J=12,6 Гц, 4H), 1,69-1,49 (m, 4H).

Стадия 2 - (1R,4г)-4-(6-Бром-5-гидроксибензо[d]тиазол-2-ил)циклогексанкарбоновая кислота

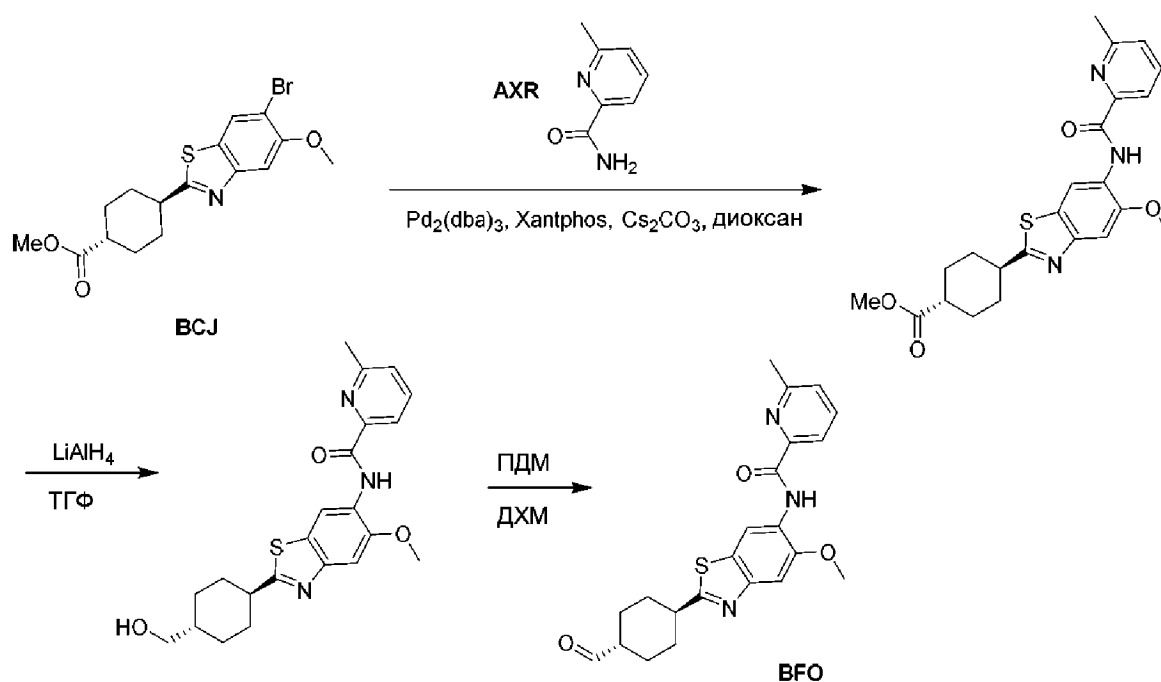
К раствору метил-4-[(4-бром-2-йод-5-метоксифенил)карбамоил]циклогексанкарбоксилата (0,8 г, 1,61 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли Na₂S·9H₂O (774 мг, 3,22 ммоль) и CuI (61,4 мг, 322 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 80°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли HCl (12 М, 1,34 мл, 36% раствор). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. После завершения

реакционную смесь разбавляли с помощью ЭА (100 мл) и промывали водой (3×100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (570 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 370,2 (M+H)⁺.

5 Стадия 3 - (1R,4r)-Метил-4-(6-бром-5-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)циклогексанкарбоксилат

К раствору 4-(6-бром-5-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (567 мг, 1,59 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли K₂CO₃ (440 мг, 3,19 ммоль) и MeI (678 мг, 4,78 ммоль). Смесь
10 перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью ЭА (100 мл) и промывали водой (3×100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) и получали искомое соединение (320 мг, выход
15 47%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,34-2,30 (m, 2H), 2,21 - 2,16 (m, 2H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 4H).

N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-метокси-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BFO)



Стадия 1 - Метил-4-[5-метокси-6-[(6-метилпиридин-2-карбонил)амино]-1,3-бензотиазол-2-ил]циклогексанкарбоксилат

К раствору метил-4-(6-бром-5-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)циклогексанкарбоксилата (300 мг, 780 мкмоль, промежуточный продукт BFN) и 6-метилпиридин-2-карбоксамида (106 мг, 780 мкмоль, промежуточный продукт AXR) в диоксане (8,0 мл) добавляли Xantphos (90,3 мг, 156 мкмоль), Cs₂CO₃ (508 мг, 1,56 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (71,4 мг, 78,0 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 4/1) и получали искомое соединение (300 мг, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,91-8,04 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,13-3,02 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,41-2,38 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,71-1,47 (m, 4H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 440,1(M+1)⁺.

Стадия 2 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-метокси-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид

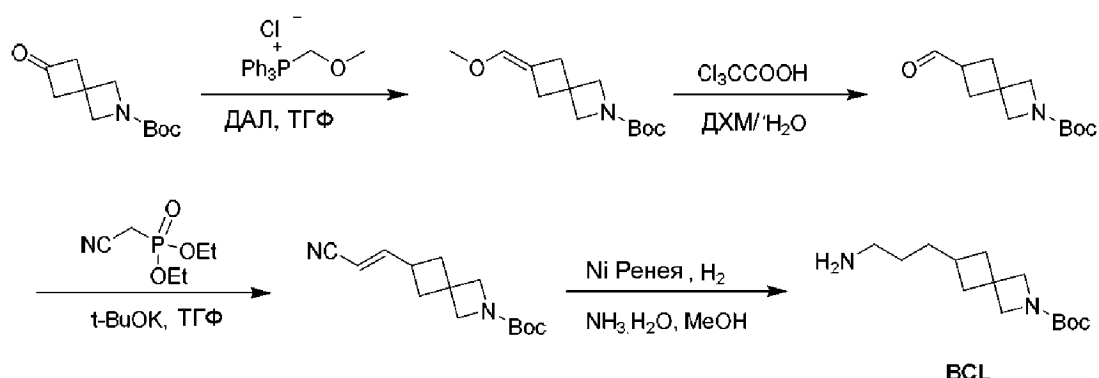
К раствору метил-4-[5-метокси-6-[(6-метилпиридин-2-карбонил)амино]-1,3-бензотиазол-2-ил]циклогексанкарбоксилата (120 мг, 273 мкмоль) в ТГФ (8,0 мл) при 0°C добавляли LiAlH₄ (20,7 мг, 546 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После завершения реакцию останавливали с помощью H₂O (0,5 мл) и насыщенного водного раствора NaOH (1,5 мл) и затем смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (105 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 412,2(M+1)⁺.

Стадия 3 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-метокси-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид

К раствору N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-метоксииндазол-5-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамида (100 мг, 253 мкмоль) в ДХМ (4,0 мл) добавляли ПДМ (161 мг, 380 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью Na₂S₂O₃ (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали с помощью NaHCO₃ и рассолом (2×15 мл),

сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (95 мг, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 410,2 ($M+1$) $^+$.

трет-Бутил-6-(3-аминопропил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат
(промежуточный продукт BCL)



Стадия 1 - трет-Бутил-6-(метоксиметилен)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору метоксиметил(трифенил)фосфонийхлорида (22,7 г, 66,2 ммоль, регистрационный № CAS: 4009-98-7) в ТГФ (100 мл) в атмосфере N_2 при 0°C по каплям добавляли ДАЛ (2 М, 34,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Затем к смеси по каплям добавляли раствор трет-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (7,00 г, 33,1 ммоль, регистрационный № CAS: 1181816-12-5) в ТГФ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (2×50 мл).

Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (6,96 г, выход 87%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,82-5,77 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 2,85 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 2,78 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-6-формил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К смеси трет-бутил-6-(метоксиметилен)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (4,40 г, 18,3 ммоль) в ДХМ (40 мл) и H₂O (20 мл) добавляли 2,2,2-трихлоруксусную кислоту (12,0 г, 73,5 ммоль, 7,42 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (3,00 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,71 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,14-3,02 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 3 - трет-Бутил-6-[(E)-2-цианвинил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

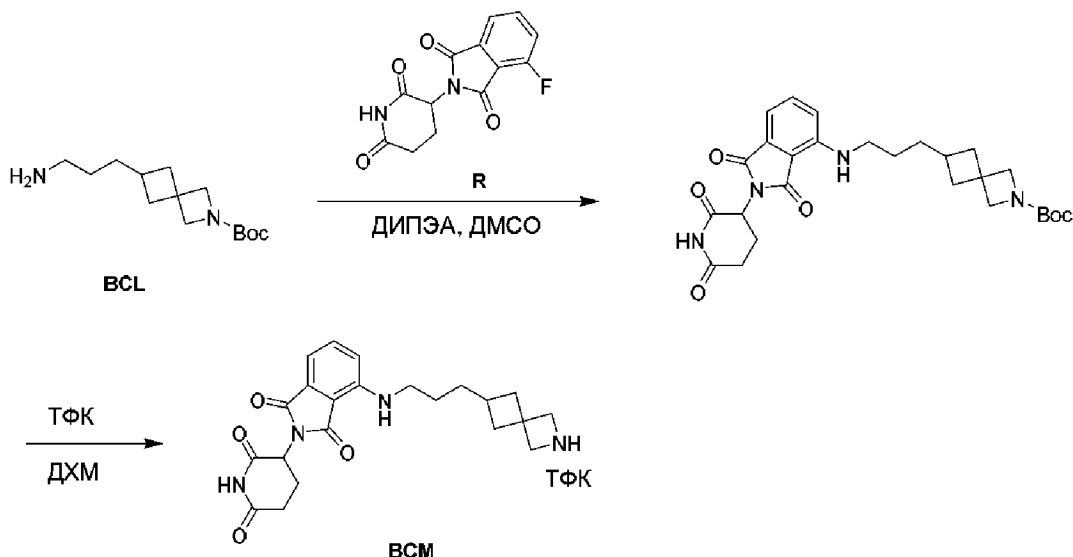
К раствору 2-диэтоксифосфорилацетонитрила (4,95 г, 27,9 ммоль, регистрационный № CAS: 2537-48-6) в ТГФ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли t-BuOK (3,14 г, 27,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, затем ее охлаждали до 0°C и затем добавляли раствор трет-бутил-6-формил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (4,20 г, 18,64 ммоль) в ТГФ (5 мл) и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (2,00 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,75-6,68 (m, 1H), 6,47-6,40 (m, 2H), 5,28-5,23 (m, 1H), 5,22-5,19 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,40-3,29 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 4H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,12-2,12 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 3H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,43 (s, 14H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 4 - трет-Бутил-6-(3-аминопропил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К смеси трет-бутил-6-[(E)-2-цианвинил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,00 г, 8,05 ммоль) в MeOH (20 мл) и NH₃·H₂O (2 мл) добавляли Ni Ренея (1,38 г, 16,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое

соединение (1,90 г, выход 92%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,90 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,72-2,48 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,39-1,28 (m, 4H).

5 4-[3-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт ВСМ)



Стадия 1 - трет-Бутил-6-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]пропил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

10 К смеси трет-бутил-6-(3-аминопропил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,90 г, 7,47 ммоль, промежуточный продукт BCL) в ДМСО (6 мл) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (2,06 г, 7,47 ммоль, промежуточный продукт R) добавляли ДИПЭА (2,90 г, 22,4 ммоль, 3,90 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2,5 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с

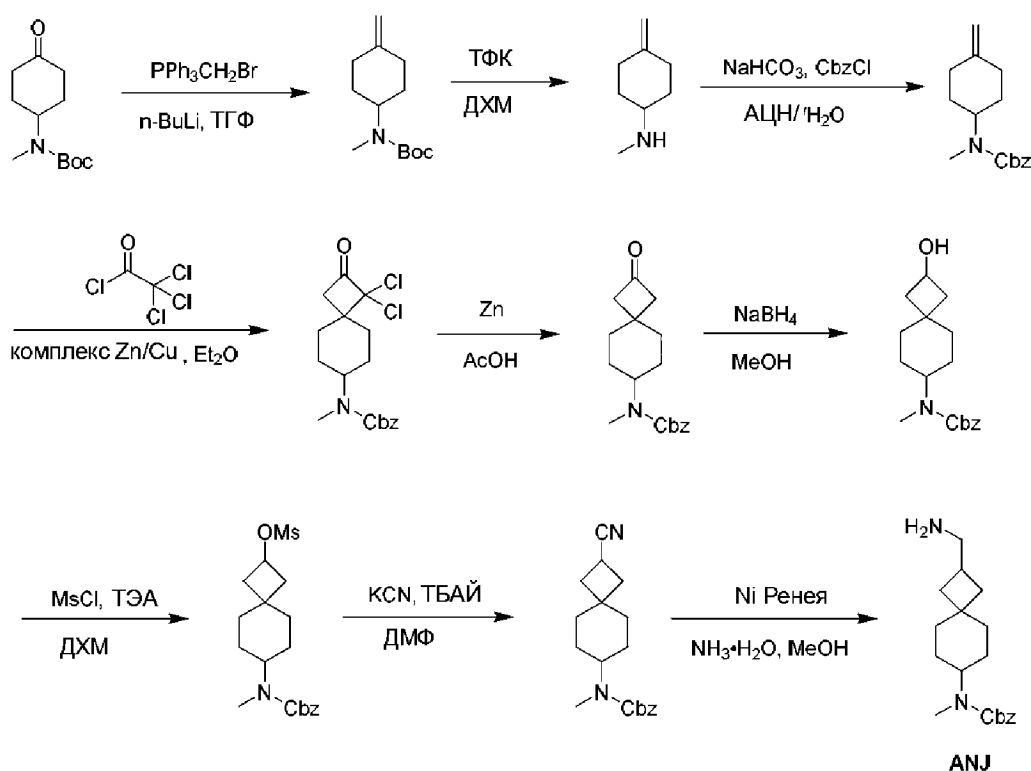
15 использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (2,30 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,09 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,06 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,49 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,35 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 511,3 ($M+H$) $^+$.

20

Стадия 2 - 4-[3-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

К смеси трет-бутил-6-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]пропил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (80,0 мг, 156 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (17,8 мг, 156 мкмоль, 11,6 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (82,0 мг, выход 99%, ТФК) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 411,2 (M+H)⁺.

10 Бензил-N-[2-(аминометил)спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамат (промежуточный продукт ANJ)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-метил-N-(4-метиленициклогексил)карбамат

15 Раствор n-BuLi (2,5 M, 66,0 мл) при -10°C добавляли к смеси метилтрифенилфосфонийбромид (58,9 г, 165 ммоль) и тетрагидрофурана (200 мл). После перемешивания при -10°C в течение 30 мин желтую суспензию охлаждали до -78°C и добавляли раствор трет-бутил-N-метил-N-(4-оксоциклогексил)карбамата (25,0 г, 110 ммоль, регистрационный № CAS: 400899-84-5) в тетрагидрофуране (100 мл). После перемешивания при -78°C в

течение 10 мин реакционную смесь медленно нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл), затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл).

Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 40/1) и получали искомое соединение (23,7 г, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,66 (s, 2H), 4,33-3,94 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,48 (m, 9H).

Стадия 2 - N-метил-4-метиленциклогексиламин

К раствору трет-бутил-N-метил-N-(4-метиленциклогексил)карбамата (5,00 г, 22,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7,70 г, 67,5 ммоль, 5,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч.

После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (5,31 г, выход 100%, соль с ТФК) в виде бесцветного масла. Продукт являлся нестабильным, его использовали на следующей стадии без очистки. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,77 (s, 2H), 3,27-3,06 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 3H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 2H).

Стадия 3 - Бензил-N-метил-N-(4-метиленциклогексил)карбамат

К раствору N-метил-4-метиленциклогексиламина (5,31 г, 22,2 ммоль, соль с ТФК) и NaHCO₃ (6,53 г, 77,7 ммоль, 3,02 мл) в смеси растворителей, содержащей АЦН (50 мл) и H₂O (50 мл), добавляли CbzCl (5,68 г, 33,3 ммоль, 4,73 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. После завершения

реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления АЦН и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 50:1) и получали искомое соединение (4,00 г, выход 68%) в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,66 (t, J=1,6 Гц, 2H), 4,33-4,01 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 260,2 (M+H)⁺.

Стадия 4 - Бензил-N-(3,3-дихлор-2-оксоспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамат

К раствору бензил-N-метил-N-(4-метиленциклогексил)карбамата (3,50 г, 13,5 ммоль) в диэтиловом эфире (70 мл) добавляли комплекс Zn/Cu (7 г). Затем по каплям добавляли смесь 2,2,2-трихлорацетилхлорида (7,36 г, 40,5 ммоль, 4,52 мл) и диэтилового эфира (140 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (100 мл) и фильтровали через слой целита и фильтрат собирали. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) и получали искомое соединение (3,80 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,21 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,19-4,02 (m, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,37-2,26 (m, 2H), 1,86-1,62 (m, 6H). ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 370,0 (M+H)⁺.

Стадия 5 - Бензил-N-метил-N-(2-оксоспиро[3.5]нонан-7-ил)карбамат

К раствору бензил-N-(3,3-дихлор-2-оксоспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамата (3,30 г, 8,91 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) при 15°C добавляли Zn (2,33 г, 35,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой (50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,40 г, выход 89%) в виде смолообразного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46-7,28 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,20-3,84 (m, 1H), 2,90-2,68 (m, 7H), 1,86-1,68 (m, 6H), 1,55-1,42 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 302,2 (M+H)⁺.

Стадия 6 - Бензил-N-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамат

К раствору бензил-N-метил-N-(2-оксоспиро[3.5]нонан-7-ил)карбамата (1,00 г, 3,32 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (151 мг, 3,98 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (5 мл). Смесь концентрировали в вакууме для удаления метанола, затем раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,00 г, выход 99%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,44-7,28 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,28 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,05-3,75 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 3H), 1,62-1,51 (m, 4H), 1,48-1,46 (m, 3H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 304,1 ($M+H$) $^+$.

Стадия 7 - [7-[Бензилоксикарбонил(метил)амино]спиро[3.5]нонан-2-ил]метансульфонат

К раствору бензил-N-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамата (1,00 г, 3,30 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли ТЭА (1,00 г, 9,89 ммоль, 1,38 мл) и MsCl (566 мг, 4,94 ммоль, 383 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали водой (10 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,26 г, выход 100%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,05-3,74 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,59-1,36 (m, 6H). ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 382,1 ($M+H$) $^+$.

Стадия 8 - Бензил-N-(2-цианоспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамат

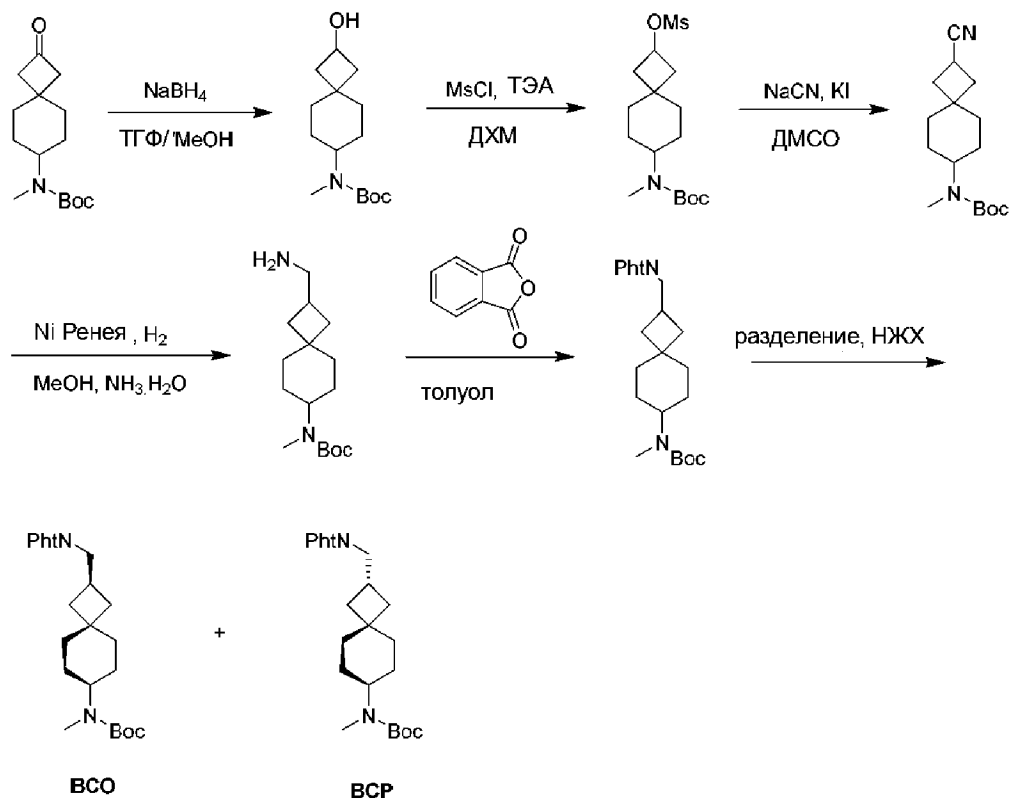
К раствору [7-[бензилоксикарбонил(метил)амино]спиро[3.5]нонан-2-ил]метансульфоната (1,26 г, 3,30 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли KCN (430 мг, 6,61 ммоль, 283 мкл) и ТБАЙ (122 мг, 330 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).

Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 4/1) и получали искомое соединение (570 мг, выход 55%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45-7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,07-3,73 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,62-1,59 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 313,1 ($M+H$) $^+$.

Стадия 9 - Бензил-N-[2-(аминометил)спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамат

К раствору бензил-N-(2-цианоспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамата (370 мг, 1,18 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере N₂ добавляли Ni Ренея (101 мг, 1,18 ммоль), NH₃·H₂O (3,37 г, 31,7 ммоль, 3,70 мл, 33% раствор). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (300 мг, выход 84%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47-7,29 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,89-4,50 (m, 2H), 4,04-3,78 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,02-1,73 (m, 6H), 1,48-1,31 (m, 6H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 317,1 (M+H)⁺.

2-((((2S,4s,7S)-7-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)спиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-12-азанеил)карбонил)бензойная кислота (промежуточный продукт ВСО) и 2-((((2R,4r,7R)-7-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)спиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-12-азанеил)карбонил)бензойная кислота (промежуточный продукт ВСП)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-метил-N-(2-оксоспиро[3.5]нонан-7-ил)карбамата (12,0 г, 44,8 ммоль, синтезировали путем проведения стадий 1-5 синтеза

5 промежуточного продукта ANJ) в смеси растворителей, содержащей ТГФ (100 мл) и MeOH (30 мл), при 0°C добавляли NaBH₄ (1,87 г, 49,3 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл), смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×200 мл).

10 Объединенные органические слои промывали рассолом (2×60 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (11,5 г, выход 95%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,38-4,20 (m, 1H), 4,03-3,52 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 4H), 1,61-1,49 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 12H).

15 Стадия 2 - [7-[трет-Буоксикарбонил(метил)амино]спиро[3.5]нонан-2-ил]метансульфонат

К раствору трет-бутил-N-(2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамата (15,5 г, 57,5 ммоль) и ТЭА (8,73 г, 86,3 ммоль) в ДХМ (150 мл) при 0°C добавляли MsCl (7,91 г, 69,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

20 при 0-20°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×60 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (19,0 г, выход 95%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,03-4,96 (m, 1H), 4,00-3,59 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,53-2,40 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,17-1,93 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,44-1,34 (m, 2H).

Стадия 3 - трет-Бутил-N-(2-цианоспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамат

30 К раствору [7-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]спиро[3.5]нонан-2-ил]метансульфоната (19,0 г, 54,6 ммоль) и KI (13,6 г, 82,0 ммоль) в ДМСО (200 мл) при 25°C добавляли NaCN (4,02 г, 82,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 48 ч. После завершения реакцию смесь выливали в воду (400 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×180 мл).

Объединенные органические слои промывали рассолом (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20: 1) и получали искомое соединение (9,90 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,05-3,51 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,44-1,34 (m, 3H).

Стадия 4 - трет-Бутил-N-[2-(аминометил)спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-(2-цианоспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-метилкарбамата (10,5 г, 37,7 ммоль) и NH₃·H₂O (36,4 г, 259 ммоль, 40 мл) в MeOH (100 мл) добавляли Ni Ренея (969 мг, 11,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (10,1 г, выход 94%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,88-3,56 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,26-2,04 (m, 1H), 1,95-1,74 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,37-1,22 (m, 5H).

Стадия 5 - трет-Бутил-N-[2-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамат

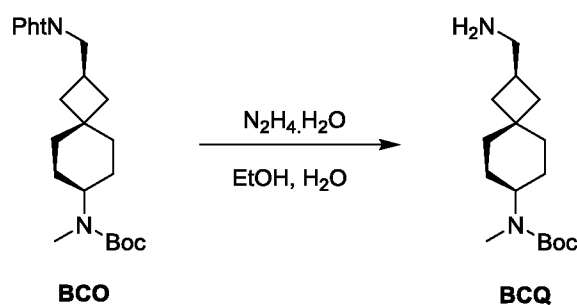
Смесь трет-бутил-N-[2-(аминометил)спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамата (9,80 г, 34,7 ммоль) и изобензофуран-1,3-диона (6,17 г, 41,6 ммоль, регистрационный № CAS: 85-44-9) в толуоле (100 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20: 1) и получали искомое соединение (11,6 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (dd, J=3,2, 5,6 Гц, 2H), 7,72 (dd, J=3,2, 5,6 Гц, 2H), 3,98-3,53 (m, 3H), 2,73 -2,57 (m, 4H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,59-1,46 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,43-1,34 (m, 3H).

Стадия 6 - 2-((((2S,4s,7S)-7-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)спиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-12-азанеил)карбонил)бензойная кислота (промежуточный продукт ВСО) и 2-

((((2R,4r,7R)-7-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)спиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-12-азанеил)карбонил)бензойная кислота

Рацемический трет-бутил-N-[2-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамат разделяли с помощью НЖХ ((колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм×30 мм×5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O/EtOH]) и получали два искоемых соединения. 2-((((2S,4s,7S)-7-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)спиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-12-азанеил)карбонил)бензойную кислоту (4,80 г, выход 96%, ЭИ 99%), соответствующую первому пику, получали в виде бесцветного смолообразного вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (dd, J=3,2, 5,6 Гц, 2H), 7,72 (dd, J=3,2, 5,6 Гц, 2H), 3,97-3,62 (m, 3H), 2,75-2,57 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,43-1,33 (m, 3H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 357,2 (M+H-56)⁺. 2-((((2R,4r,7R)-7-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)спиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-12-азанеил)карбонил)бензойную кислоту (4,90 г, выход 97%, ЭИ 96,4%), соответствующую второму пику, получали в виде бесцветного смолообразного вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (dd, J=3,2, 5,6 Гц, 2H), 7,72 (dd, J=3,2, 5,6 Гц, 2H), 3,94-3,62 (m, 3H), 2,76-2,55 (m, 4H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,44-1,32 (m, 4H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 357,2 (M+H-56)⁺.

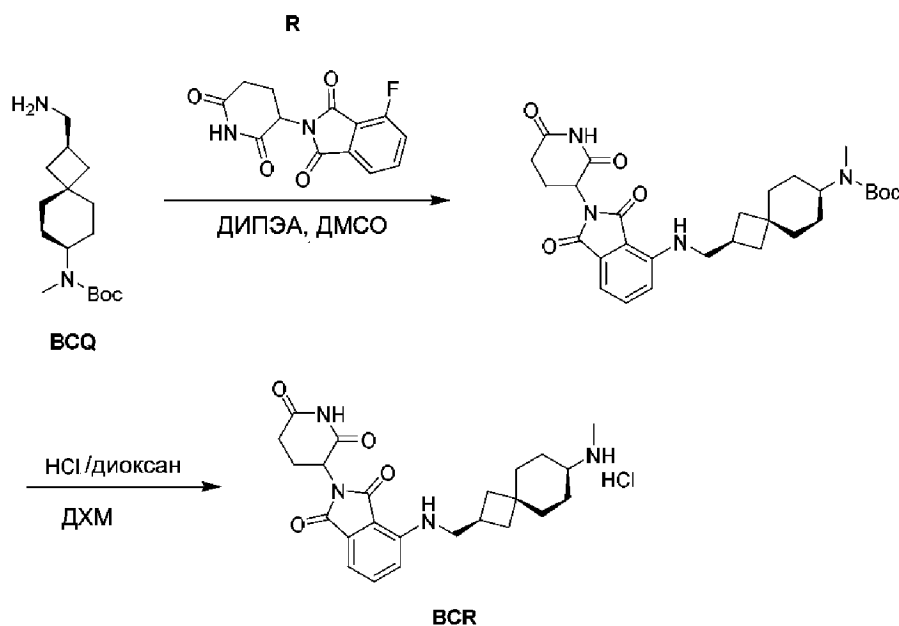
трет-Бутил-N-[2-(аминометил)спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамат (промежуточный продукт BCQ)



К раствору трет-бутил-N-[2-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамата (450 мг, 1,09 ммоль, промежуточный продукт BCO) в EtOH (4 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (222 мг, 4,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли

с помощью ДХМ (100 мл) и фильтровали в вакууме. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (290 мг, выход 94%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,69 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,44-1,23 (m, 8H).

2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[[7-(метиламино)спиро[3.5]нонан-2-ил]метиламино]изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт BCR)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[2-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]метил]спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамат

К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (283 мг, 1,03 ммоль, промежуточный продукт R) и трет-бутил-N-[2-

(аминометил)спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамата (290 мг, 1,03 ммоль, промежуточный продукт BCQ) в ДМСО (3 мл) добавляли ДИПЭА (663 мг, 5,13

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтрат очищали с

использованием обращенной фазы (0,1% МК) и получали искомое соединение (300 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 8,03-7,97 (m, 1H), 7,50 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,2 Гц, 1H),

6,88 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,19 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,02-3,59 (m, 1H),

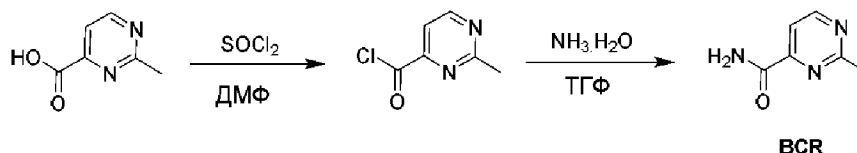
3,35-3,20 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,70 (s,

3H), 2,55 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,58 (d, m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,45-1,35 (m, 3H).

Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[[7-(метиламино)спиро[3.5]нонан-2-ил]метиламино]изоиндолин-1,3-дион

5 К раствору трет-бутил-N-[2-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]метил]спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамата (290 мг, 538 мкмоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое
10 соединение (200 мг, выход 78%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР⁺) m/z 439,2 (M+H)⁺.

2-Метилпиримидин-4-карбоксамид (промежуточный продукт BCR)



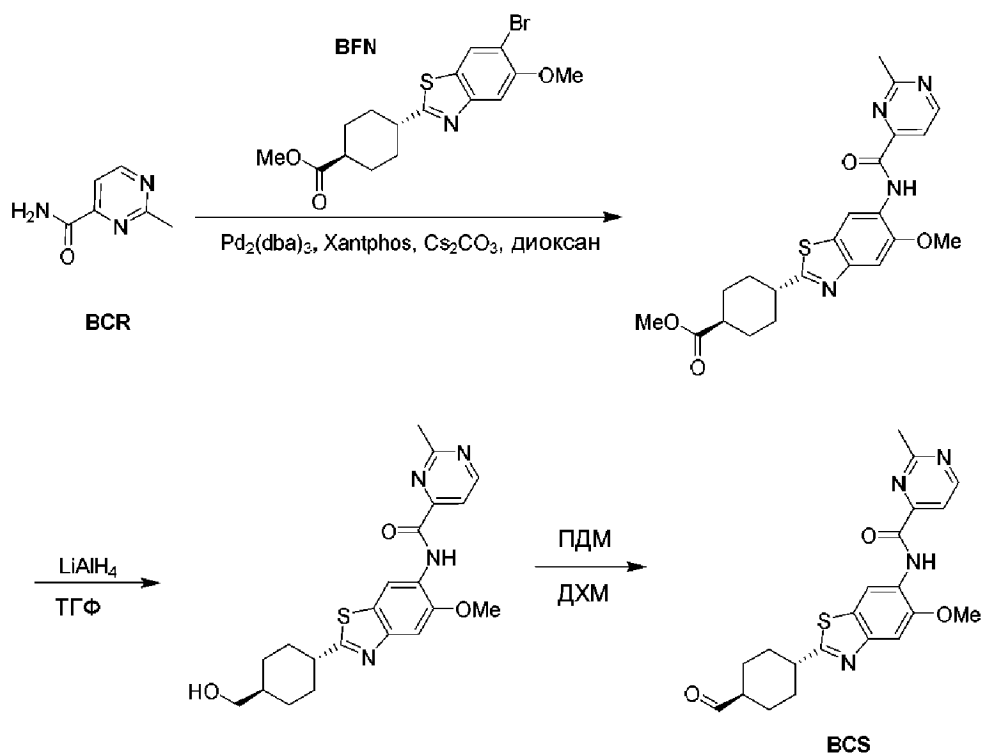
Стадия 1 - 2-Метилпиримидин-4-карбонилхлорид

15 Смесь 2-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (2,50 г, 18,1 ммоль, регистрационный № CAS: 13627-49-1) и ДМФ (0,13 г, 0,18 ммоль, 0,2 мл) и SOCl₂ (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,80 г, выход 99%) в виде черно-коричневого твердого вещества.

20 Стадия 2 - 2-Метилпиримидин-4-карбоксамид

Смесь 2-метилпиримидин-4-карбонилхлорида (2,80 г, 17,8 ммоль) и ТГФ (20 мл) при 0°C по каплям добавляли в NH₃·H₂O (20 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток разбавляли с помощью
25 H₂O (20 мл) и затем экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (1,5 г, выход 62%) в виде
30 коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,70 (s, 3H).

N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-метокси-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиримидин-4-карбоксамид (промежуточный продукт BCS)



Стадия 1 - Метил-4-[5-метокси-6-[(2-метилпиримидин-4-карбонил)амино]-1,3-бензотиазол-2-ил]циклогексанкарбоксилат

К смеси метил-4-(6-бром-5-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)циклогексанкарбоксилата (300 мг, 780 мкмоль, промежуточный продукт BFN) и 2-метилпиримидин-4-карбоксамида (107 мг, 780 мкмоль, промежуточный продукт BCR) в диоксане (8,0 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (71,5 мг, 78,0 мкмоль), Xantphos (90,3 мг, 156 мкмоль) и Cs_2CO_3 (508 мг, 1,56 ммоль).

Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (250 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 9,05 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,98 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 441,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

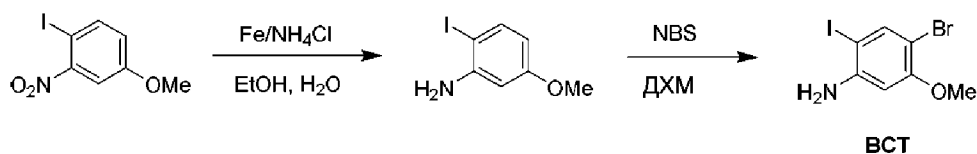
Стадия 2 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-метокси-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиримидин-4-карбоксамид

К смеси метил-4-[5-метокси-6-[(2-метилпиримидин-4-карбонил)амино]-1,3-бензотиазол-2-ил]циклогексанкарбоксилата (200 мг, 454 мкмоль) и ТГФ (8,0 мл) при -20°C добавляли LiAlH₄ (34,5 мг, 908 мкмоль). Смесь нагревали до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию при 0°C останавливали насыщенным водным раствором. NH₄Cl (10 мл), смесь разбавляли с помощью H₂O (30 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (130 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,05 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 1H), 1,16-1,03 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 413,1 (M+H)⁺.

Стадия 3 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-метокси-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиримидин-4-карбоксамид

К смеси N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-метокси-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиримидин-4-карбоксамида (100 мг, 242 мкмоль) и ДХМ (10,0 мл) при 25°C добавляли ПДМ (133 мг, 315 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакцию при 25°C останавливали насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл) и водным раствором NH₄Cl (10 мл) и затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (90,0 мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 411,2 (M+H)⁺.

4-Бром-2-йод-5-метоксианилин (промежуточный продукт ВСТ)



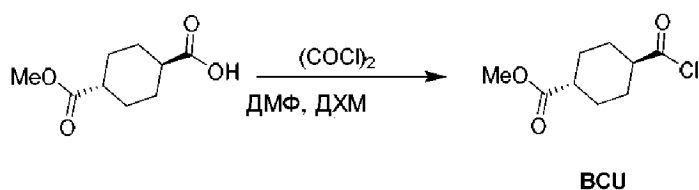
Стадия 1 - 2-Йод-5-метоксианилин

К раствору 1-йод-4-метокси-2-нитробензола (12,5 г, 44,8 ммоль, регистрационный № CAS: 58755-70-7) в EtOH (200 мл) и H₂O (40 мл) добавляли NH₄Cl (24,0 г, 448 ммоль) и Fe (15,0 г, 269 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (10,5 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,49 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,34 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,14 (dd, J=2,8, 8,4 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

Стадия 2 - 4-Бром-2-йод-5-метоксианилин

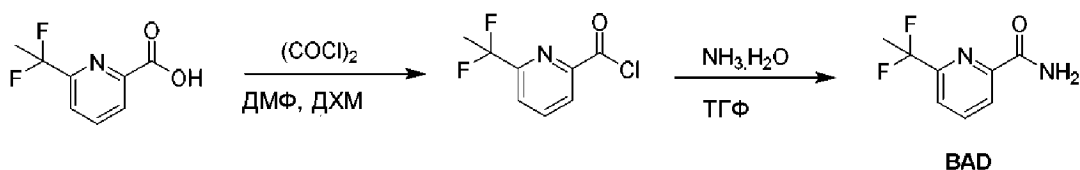
К раствору 2-йод-5-метоксианилина (5,00 г, 20,1 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли NBS (3,57 г, 20,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА = от 10:1 до 5:1) и получали искомое соединение (6,30 г, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

(1R,4r)-Метил-4-(хлоркарбонил)циклогексанкарбоксилат (промежуточный продукт BCU)



К раствору 4-метоксикарбонилциклогексанкарбоновой кислоты (500 мг, 2,69 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ДМФ (19,6 мг, 268 мкмоль, 20,6 мкл) и (COCl)₂ (511 мг, 4,03 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (549 мг, выход 99%) в виде желтого масла.

6-(1,1-Дифторэтил)пиколинамид (промежуточный продукт BAD)



Стадия 1 - 6-(1,1-Дифторэтил)пиколиновая кислота

К раствору метил-6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-карбоксилата (27,0 г, 134 ммоль, регистрационный № CAS: 1211529-86-0) в метаноле (40 мл) и ТГФ (80 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (11,2 г, 268 ммоль) в H₂O (20 мл). Смесь
5 перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток подкисляли 4 н. водным раствором HCl до обеспечения pH=3. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали, собирали и сушили и получали искомое соединение (22,0 г, выход 86%) в виде почти белого
10 твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,26-12,46 (m, 1H), 8,22-8,10 (m, 2H), 7,96-7,86 (m, 1H), 2,03 (t, J=19,2 Гц, 3H).

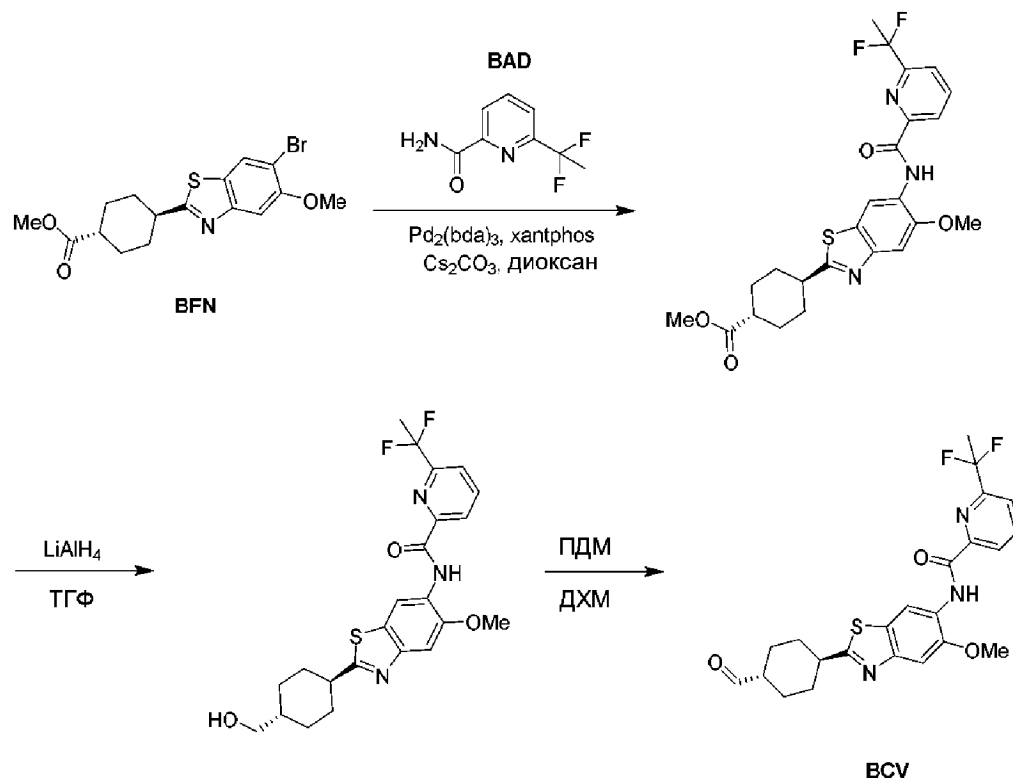
Стадия 2 - 6-(1,1-Дифторэтил)пиколиноилхлорид

К раствору 6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-карбоновой кислоты (22,0 г, 117 ммоль) в ДХМ (220 мл) и ДМФ (859 мг, 11,76 ммоль) при 0°C по каплям добавляли (COCl)₂ (29,8 г, 235,11 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в
15 течение 0,5 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (24,0 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3 - 6-(1,1-Дифторэтил)пиколинамид

Раствор 6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-карбонилхлорида (24,0 г, 116 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C по каплям добавляли к NH₃·H₂O (146 г, 1,17 моля, 28% раствор). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения
20 остаток разбавляли с помощью H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали
25 искомое соединение (18,0 г, выход 81%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,26-8,10 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 2,12 (t, J=19,2 Гц, 3H).

6-(1,1-Дифторэтил)-N-(2-((1R,4r)-4-формилциклогексил)-5-метоксибензо[d]тиазол-6-ил)пиколинамид (промежуточный продукт BCV)



Стадия 1 - (1R,4r)-Метил-4-(6-(6-(1,1-дифторэтил)пиколинамидо)-5-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)циклогексанкарбоксилат

К раствору метил-4-(6-бром-5-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)циклогексанкарбоксилата (380 мг, 988 мкмоль, промежуточный продукт BFN) и 6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-карбоксамида (193 мг, 1,04 ммоль, промежуточный продукт BAD) в диоксане (4 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (90,5 мг, 98,8 мкмоль), Xantphos (114 мг, 197 мкмоль) и Cs_2CO_3 (644 мг, 1,98 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 6 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) и получали искомое соединение (415 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,78 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,38 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,07 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=0,8, 7,6$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 4H).

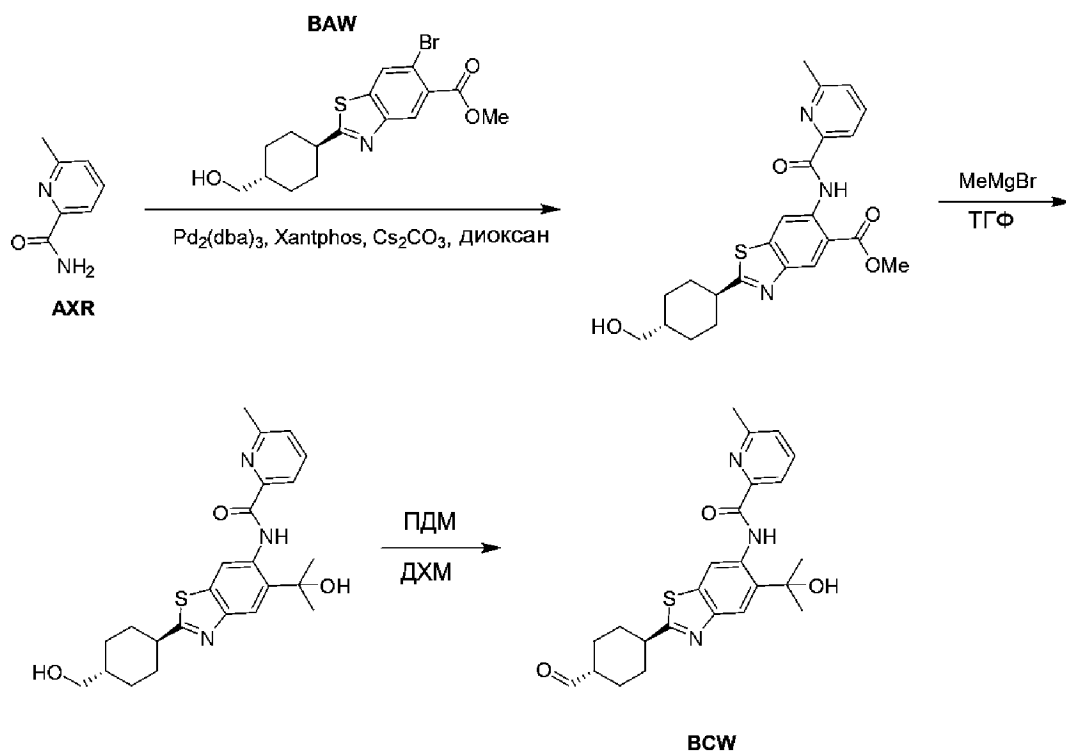
Стадия 2 - 6-(1,1-Дифторэтил)-N-(2-((1г,4г)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-5-метоксибензо[d]тиазол-6-ил)пиколинамид

К раствору метил-4-[6-[[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-карбонил]амино]-5-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]циклогексанкарбоксилата (100 мг, 204 мкмоль) в ТГФ (2 мл) при -40°C добавляли LiAlH₄ (15,5 мг, 408 мкмоль) и смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. После завершения реакцию при 0°C останавливали водой (0,1 мл) и с помощью NaOH (15% водный раствор, 0,1 мл). Затем смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (94 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,78 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,38 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,55 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,10- 3,00 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,18 (t, J=18,4 Гц, 3H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 3H), 1,26-1,14 (m, 2H).

Стадия 3 - 6-(1,1-Дифторэтил)-N-(2-((1г,4г)-4-формилциклогексил)-5-метоксибензо[d]тиазол-6-ил)пиколинамид

К раствору 6-(1,1-дифторэтил)-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-метокси-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксиамида (94,0 мг, 203 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ПДМ (95,0 мг, 224 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали путем добавления Na₂S₂O₃ (водный раствор, 3 мл) и NaHCO₃ (водный раствор, 3 мл). Затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (90 мг, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 460,2 (M+H)⁺.

N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BCW)



Стадия 1 - Метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-[(6-метилпиридин-2-карбонил)амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-6-бром-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (500 мг, 1,30 ммоль, промежуточный продукт BAW) и 6-метилпиридин-2-карбоксамида (194 мг, 1,43 ммоль, промежуточный продукт AXR) в диоксане (3 мл) при 25°C добавляли Xantphos (150 мг, 260 мкмоль), Cs₂CO₃ (1,70 г, 5,20 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (119 мг, 130 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) и получали искомое соединение (140 мг, выход 24%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,91 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,05-7,93 (m, 2H), 7,57 (dd, J=0,8, 7,2 Гц, 1H), 4,45 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,15-1,01 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 440,2 (M+H)⁺.

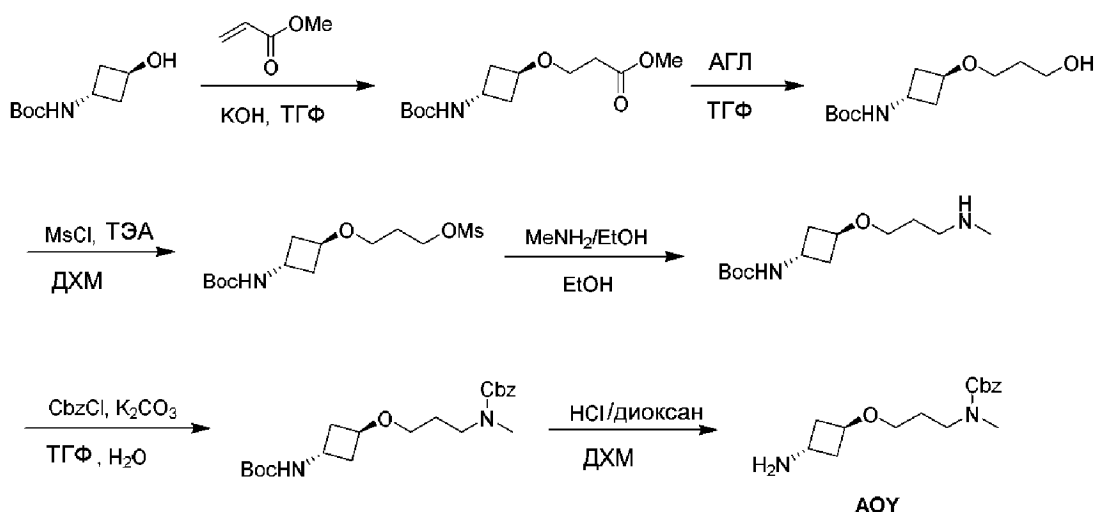
Стадия 2 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид

К раствору метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-[(6-метилпиридин-2-карбонил)амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (100 мг, 227 мкмоль) в ТГФ (1,5 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 М, 758 мкл). Смесь перемешивали при 0-25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали путем проводимого при 0°C добавления 5 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl и смесь разбавляли с помощью 60 мл H₂O и экстрагировали с помощью ЭА 30 мл (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/1) и получали искомое соединение (96,0 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,60 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,45 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,27 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 1H), 1,15-1,04 (m, 2H).

Стадия 3 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид

К раствору N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамида (86,0 мг, 195 мкмоль) в ДХМ (1,5 мл) при 25°C добавляли ПДМ (107 мг, 254 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью 3 мл насыщенного водного раствора Na₂S₂O₃ и 3 мл NaHCO₃ и затем смесь разбавляли с помощью 3 мл H₂O. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×8 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом 10 мл (2×5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (85,0 мг, выход 99%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 420,2 (M-17)⁺.

Бензил-N-[3-(3-аминоциклобутокси)пропил]-N-метилкарбамат
(промежуточный продукт АОУ)



Стадия 1 - Метил-3-[3-(трет-

5 бутоксикарбониламино)циклобутокси]пропаноат

К раствору трет-бутил-N-(3-гидроксициклобутил)карбамата (2,50 г, 13,3 ммоль, регистрационный № CAS: 389890-42-0) и метилпроп-2-еноата (2,30 г, 26,7 ммоль, регистрационный № CAS: 96-33-3) в ТГФ (25 мл) добавляли КОН (74,9 мг, 1,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 8:1) и получали искомое соединение (1,80 г, выход 49%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,81-4,59 (m, 1H), 4,26-4,03 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,57 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[3-(3-гидроксипропокси)циклобутил]карбамат

К раствору метил-3-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]пропаноата (1,80 г, 6,59 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли АГЛ (274 мг, 7,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (0,25 мл), добавляли 15% NaOH (0,3 мл), воду (0,8 мл), смесь разбавляли с помощью ЭА (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и

получали искомое соединение (1,50 г, выход 92%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,70 (s, 1H), 4,54-4,41 (m, 1H), 4,27-4,14 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,50 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,24 -2,14 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

5 Стадия 3 - 3-[3-(трет-

Бутоксикарбониламино)циклобутокси]пропилметансульфонат

К раствору трет-бутил-N-[3-(3-гидроксипропокси)циклобутил]карбамата (1,50 г, 6,11 ммоль) и ТЭА (928 мг, 9,17 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли MsCl (840 мг, 7,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,90 г, неочищенное) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,23-5,11 (m, 1H), 4,79-4,66 (m, 1H), 4,34 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,42 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,51-2,26 (m, 4H), 2,00 (q, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 4 - трет-Бутил-N-[3-[3-(метиламино)пропокси]циклобутил]карбамат

Смесь 3-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]пропилметансульфоната (1,90 г, 5,87 ммоль) и $\text{MeNH}_2/\text{EtOH}$ (5,87 ммоль, 10 мл, 30% раствор) перемешивали в герметизированной пробирке (15 фунт-сила/дюйм²) при 70°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,80 г, неочищенное) в виде желтого масла и его непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 259,0 (M+H)⁺.

Стадия 5 - Бензил-N-[3-[3-(трет-

бутоксикарбониламино)циклобутокси]пропил]-N-метилкарбамат

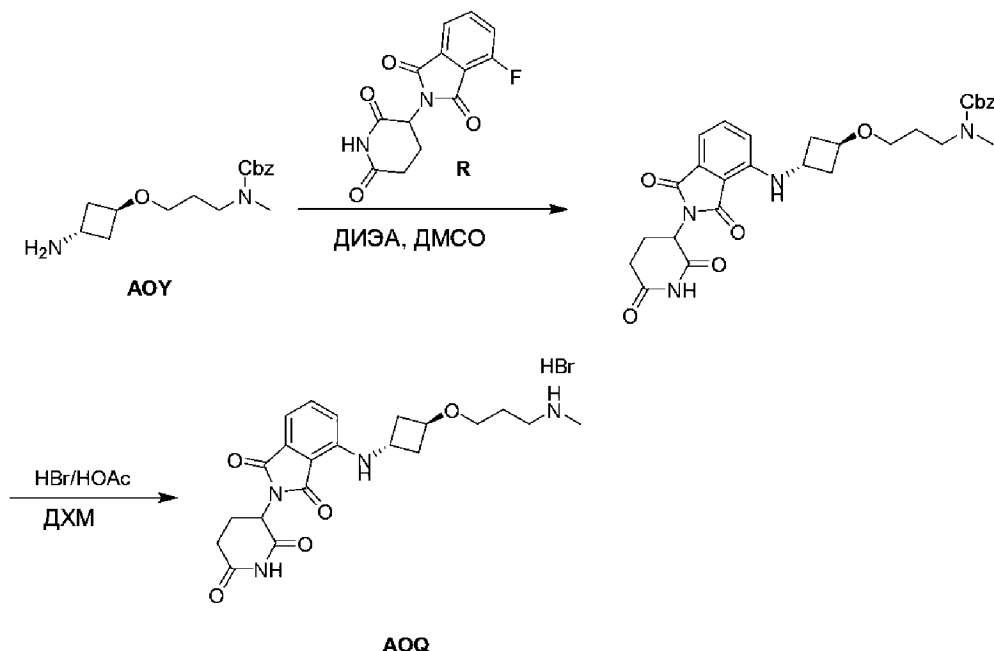
К раствору трет-бутил-N-[3-[3-(метиламино)пропокси]циклобутил]карбамата (1,80 г, 6,97 ммоль) и K_2CO_3 (1,93 г, 13,9 ммоль) в смеси растворителей, содержащей ТГФ (15 мл) и воду (5 мл), добавляли CbzCl (1,78 г, 10,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×50 мл). Объединенные органические

слои промывали рассолом (2×30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1) и получали искомое соединение (1,30 г, выход 41%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,79-4,58(m, 1H), 4,32-4,14 (m, 1H), 4,07-3,92 (m, 1H), 3,42-3,21 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,39-2,23 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 6 - Бензил-N-[3-(3-аминоциклобутокси)пропил]-N-метилкарбамат

К раствору бензил-N-[3-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]пропил]-N-метилкарбамата (1,60 г, 4,08 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,30 г, выход 96%, соль с HCl) в виде желтого полужидкого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 293,2 (M+H)⁺.

2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[[3-[3-(метиламино)пропокси]циклобутил]амино] изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт АОQ)



Стадия 1 - Бензил-N-[3-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]циклобутокси]пропил]-N-метилкарбамат

К раствору бензил-N-[3-(3-аминоциклобутокси)пропил]-N-метилкарбамата (1,30 г, 3,95 ммоль, соль с HCl, промежуточный продукт АОY) и 2-(2,6-диоксо-3-

пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (928 мг, 3,36 ммоль, промежуточный продукт R) в ДМСО (15 мл) добавляли ДИПЭА (2,55 г, 19,7 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч. После завершения

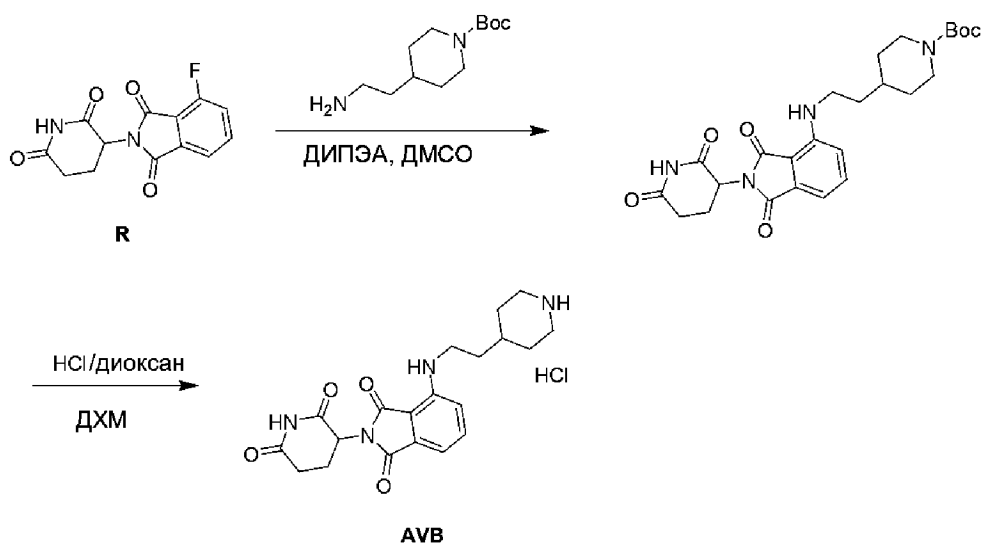
реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА

(3×70 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (0,1% МК) и получали искомое соединение (810 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,14 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,80-6,64 (m, 1H), 6,36-6,22 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,24-4,05 (m, 2H), 3,47-3,28 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,57-2,35 (m, 2H), 2,28-2,09 (m, 3H), 1,90-1,74 (m, 2H).

Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[[3-[3-(метиламино)пропокси]циклобутил]амино]изоиндолин-1,3-дион

К раствору бензил-N-[3-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]циклобутокси]пропил]-N-метилкарбамата (0,80 г, 1,46 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HBr/AcOH (1,46 ммоль, 10 мл, 30% раствор). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь сушили путем пропускания азота. Остаток разбавляли смесью АЦН/H₂O = 1/1 (100 мл) и лиофилизировали и получали искомое соединение (722 мг, выход 99%, соль с HBr) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,60 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,68-6,25 (m, 1H), 5,06 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,22-4,11 (m, 2H), 3,38 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,04-2,80 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 4H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H).

2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[2-(4-пиперидил)этиламино]изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт AVB)



Стадия 1 - трет-Бутил-4-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]пиперидин-1-карбоксилат

К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (0,34 г, 1,23 ммоль, промежуточный продукт R) и трет-бутил-4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (281 мг, 1,23 ммоль, регистрационный № CAS: 146093-46-1) в ДМСО (5 мл) добавляли ДИПЭА (318 мг, 2,46 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА = от 10:1 до 3:1) и получали искомое соединение (450 мг, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,19 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 4H), 1,83-1,65 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,18 (d, J=7,2 Гц, 2H).

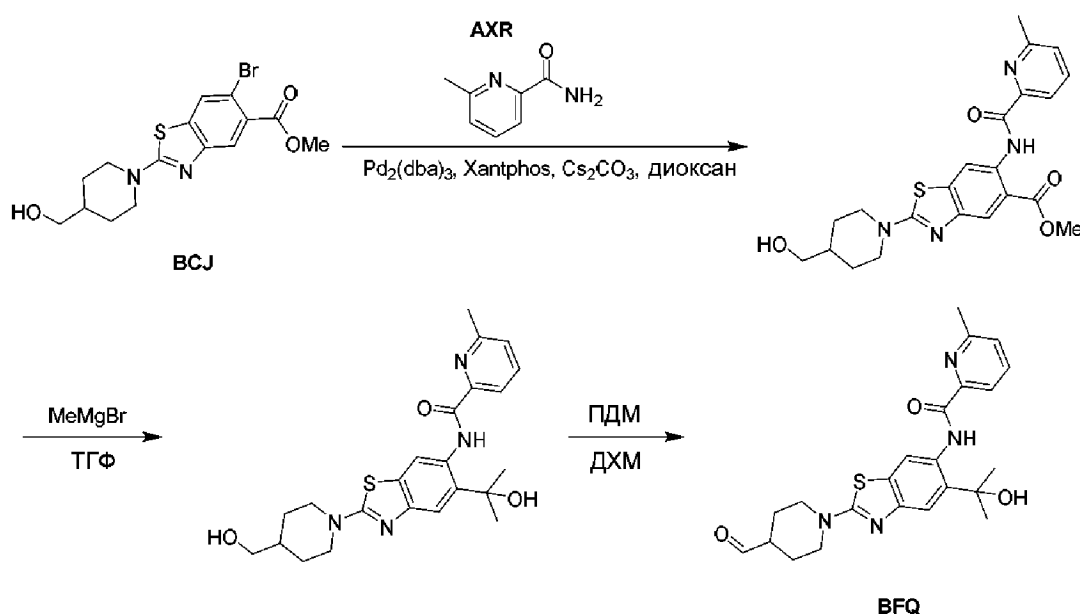
Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[2-(4-пиперидил)этиламино]изоиндолин-1,3-дион

К смеси трет-бутил-4-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]пиперидин-1-карбоксилата (0,12 г, 247

мкмоль) и ДХМ (20 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 185 мкл).

Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (95,0 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 385,1 (M+H)⁺.

N-[2-(4-Формил-1-пиперидил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BFQ)



Стадия 1 - Метил-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-6-[(6-метилпиридин-2-карбонил)амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-6-бром-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (450 мг, 1,17 ммоль, промежуточный продукт BCJ) и 6-метилпиридин-2-карбоксамида (159 мг, 1,17 ммоль, промежуточный продукт AXR) в диоксане (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (761 мг, 2,34 ммоль), Xantphos (135 мг, 233 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (106 мг, 116 мкмоль), затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 4/1) и получали искомое соединение (360 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,76 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,55 (dd, J=1,2, 6,8 Гц, 1H), 4,55 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 2H),

3,21-3,12 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 2H).

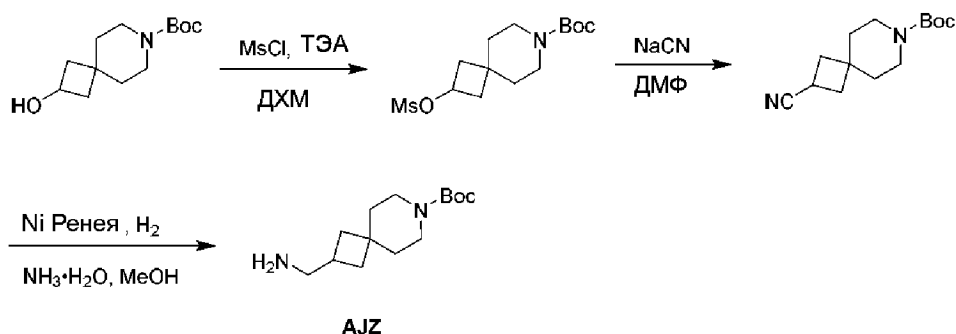
Стадия 2 - N-[5-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-6-ил] -6-метилпиридин-2-карбоксамида

- 5 К раствору метил-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-6-[(6-метилпиридин-2-карбонил)амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (330 мг, 749 мкмоль) и ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 M, 1,25 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью H₂O (15 мл), затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×30 мл).
- 10 Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (80 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,99-7,88 (m, 2H), 7,50 (dd, J=1,2, 7,2
- 15 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,53 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,28-1,16 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 441,2(M+1)⁺.

Стадия 3 - N-[2-(4-Формил-1-пиперидил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамида

- 20 К раствору N-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамида (75 мг, 170 мкмоль) в ДХМ (4,0 мл) добавляли ПДМ (93,8 мг, 221 мкмоль, 68,5 мкл) и NaHCO₃ (71,5 мг, 851 мкмоль), затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью
- 25 Na₂S₂O₃ (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным раствором NaHCO₃ (15 мл) и рассолом (2×15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (60 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 439,2(M+1)⁺.

трет-Бутил-2-(аминометил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат
(промежуточный продукт AJZ)



Стадия 1 - трет-Бутил-2-метилсульфонилокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-
5 карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,00 г, 8,29 ммоль, регистрационный № CAS: 240401-28-9) и ТЭА (2,10 г, 20,7 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C по каплям добавляли MsCl (1,14 г, 9,95 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После
10 завершения реакцию останавливали водой (50 мл), затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл). Органический слой промывали лимонной кислотой (100 мл), рассолом (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,60 г, выход 98%) в виде желтоватого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,04 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,38-3,28 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).
15

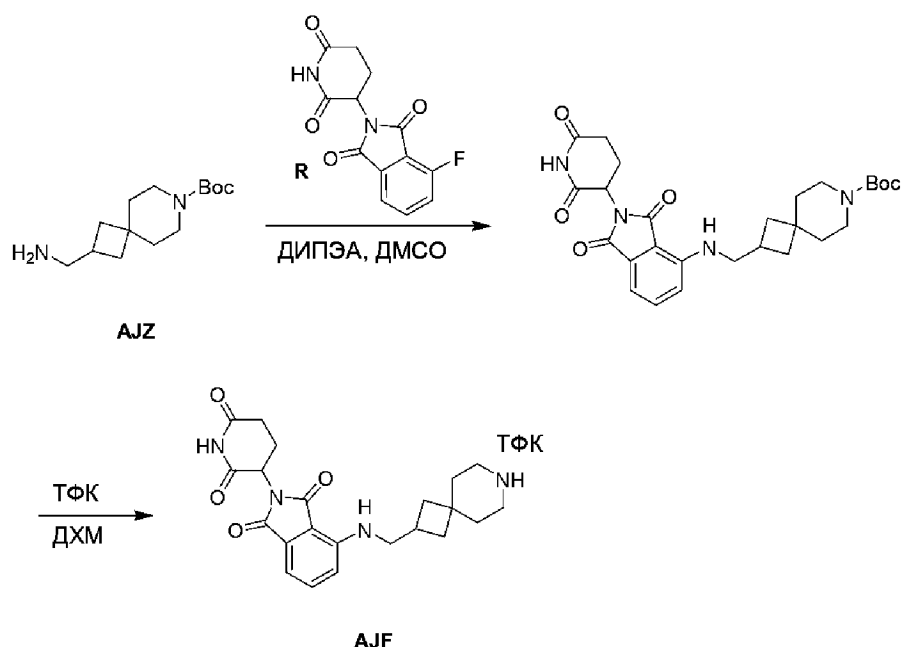
Стадия 2 - трет-Бутил-2-циано-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-метилсульфонилокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,60 г, 8,14 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли NaCN (598 мг, 12,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 дней. После
20 завершения реакционную смесь охлаждали до 25°C, разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (2×100 мл). Органический слой промывали рассолом (2×100 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (1,32 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,36-3,29 (m, 4H), 3,13-3,02 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 4H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).
25

Стадия 3 - трет-Бутил-2-(аминометил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К раствору трет-бутил-2-циано-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (200 мг, 799 мкмоль) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,2 мл) в MeOH (5 мл) добавляли Ni Ренея (30 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм²) при 20°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (200 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,37-3,32 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,70 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,44-1,37 (m, 4H).

4-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-илметиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт AJF)



Стадия 1 - трет-Бутил-2-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]метил]-7-азаспиро [3.5]нонан-7-карбоксилат

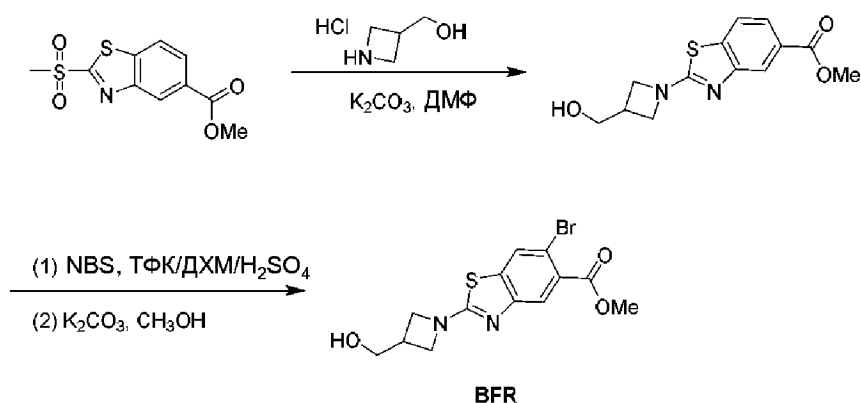
К раствору трет-бутил-2-(аминометил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (200 мг, 786 мкмоль, промежуточный продукт AJZ) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (228 мг, 825 мкмоль, промежуточный продукт R) в ДМСО (3 мл) добавляли ДИПЭА (254 мг, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 125°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (50 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (50 мл). Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали

искомое соединение (260 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 511,3 (M+H)⁺.

Стадия 2 - 4-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-илметиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

5 К раствору трет-бутил-2-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (80,0 мг, 157 мкмоль) в ТФК (2 мл) добавляли ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (80 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде
10 желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 411,2 (M+H)⁺.

Метил-6-бром-2-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат (промежуточный продукт BFR)



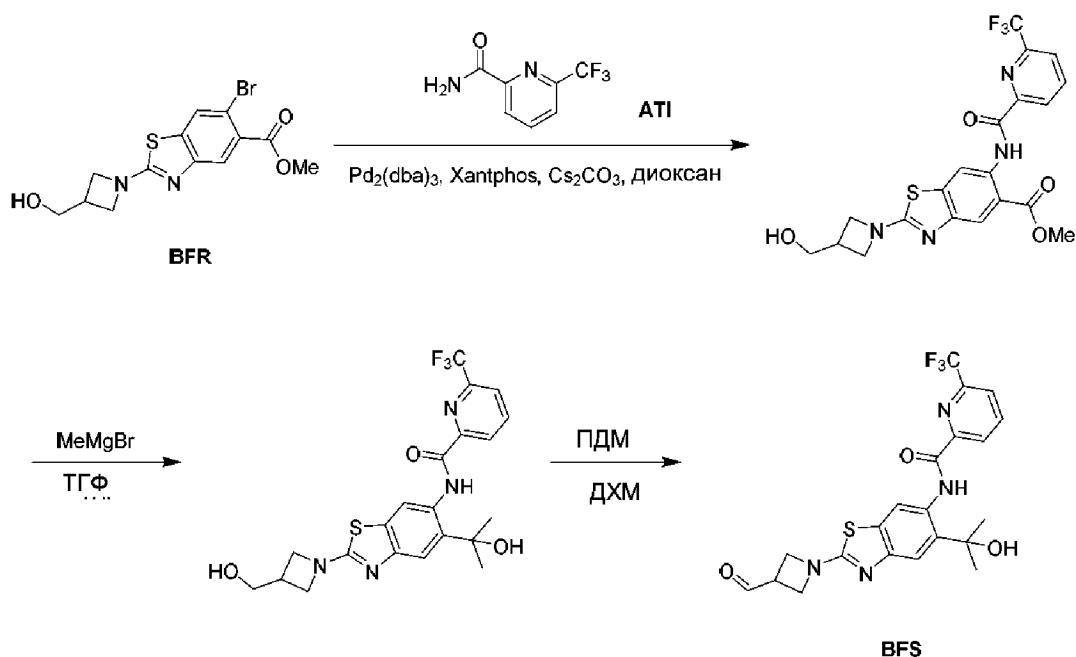
15 Стадия 1 - Метил-2-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

Смесь метил-2-метилсульфонил-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (2,00 г, 7,37 ммоль), синтезировали путем проведения стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта BCJ), азетидин-3-илметанола (706 мг, 8,11 ммоль, регистрационный № CAS: 928038-44-2) и K₂CO₃ (2,04 г, 14,7 ммоль) в ДМФ (20
20 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое
25 соединение (1,80 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=1,6, 8,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,4

Гц, 1H), 4,21 (t, J=8,4 Гц, 2H), 3,96 (dd, J=5,2, 8,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,05-2,93 (m, 1H).

Стадия 2 - Метил-6-бром-2-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

- 5 К раствору метил-2-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (1,50 г, 5,39 ммоль) в смешанном растворе, содержащем ДХМ (6,0 мл), ТФК (6,0 мл) и H_2SO_4 (3,0 мл), добавляли NBS (1,15 г, 6,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 12 ч. После завершения к полученной выше смеси добавляли раствор K_2CO_3 (2,23 г, 16,17 ммоль) в MeOH
- 10 (1,0 мл) и перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА/ДХМ = 1:1:0,1) и
- 15 получали искомое соединение (1,1 г, выход 57%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,29 (t, J=8,4 Гц, 2H), 4,03 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,14-3,02 (m, 1H).
- N-[2-(3-Формилазетидин-1-ил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BFS)
- 20



Стадия 1 - Метил-2-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

- Смесь метил-6-бром-2-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (400 мг, 1,12 ммоль, промежуточный продукт BFR), 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (212 мг, 1,12 ммоль, промежуточный продукт АП), Xantphos (129 мг, 223 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (102 мг, 111 мкмоль) и Cs_2CO_3 (729 мг, 2,24 ммоль) в диоксане (8,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1:1) и получали искомое соединение (240 мг, выход 45%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,89 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,42 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,22 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,00-3,93 (m, 5H), 3,83 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,07-2,93 (m, 1H).

- Стадия 2 - N-[2-[3-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

- К раствору метил-2-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (190 мг, 407 мкмоль) в ТГФ (2,0 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 М, 1,36 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl (1,0 мл), разбавляли водой (5,0 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (3×5,0 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (2×5,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (120 мг, выход 63%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,29 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,49 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,11 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,28 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,01 (dd, $J=5,6, 8,0$ Гц, 2H), 3,91 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,13-3,00 (m, 1H), 1,76 (s, 6H).

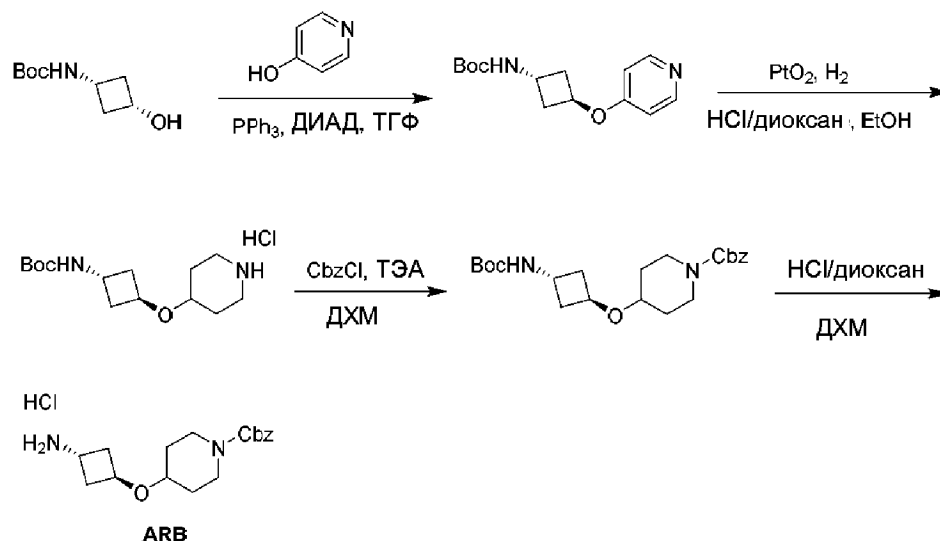
- Стадия 3 - N-[2-(3-Формилазетидин-1-ил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

К раствору N-[2-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (50,0 мг, 107 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ПДМ (59,1 мг, 139 мкмоль).

Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором. Na₂S₂O₃ (1,0 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1,0 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (5,0 мл), затем экстрагировали с помощью ДХМ (3×5,0 мл).

- 5 Объединенный органический слой промывали рассолом (2×5,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,24 (s, 1H), 9,88 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,42 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,37-4,24 (m, 4H), 3,66-3,55 (m, 1H), 1,69 (s, 6H).
- 10

Бензил-4-(3-аминоциклобутокси)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточный продукт ARB)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[3-(4-пиридилокси)циклобутил]карбамат

- 15 К смеси трет-бутил-N-(3-гидроксициклобутил)карбамата (500 мг, 2,67 ммоль, регистрационный № CAS: 154748-63-7) и пиридин-4-ола (253 мг, 2,67 ммоль, регистрационный № CAS: 626-64-2) в ТГФ (2,0 мл) добавляли PPh₃ (1,05 г, 4,01 ммоль). Затем к смеси при 0°C добавляли ДИАД (диизопропилазодикарбоксилат, 810 мг, 4,01 ммоль). Смесь перемешивали при
- 20 50°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (365 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,37 (br s, 2H),

7,31 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,83 (d, J=4,8 Гц, 2H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,09 (d, J=6,8 Гц, 1H), 2,46-2,28 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]карбамат

К смеси трет-бутил-N-[3-(4-пиридилокси)циклобутил]карбамата (450 мг, 1,70 ммоль) в ТГФ (30 мл) в атмосфере H₂ (50 фунт-сила/дюйм²) добавляли PtO₂ (386 мг, 1,70 ммоль) и смесь HCl/диоксан (4 M, 851 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (425 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30-8,86 (m, 2H), 7,22-7,05 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,02-2,88 (m, 3H), 2,16-2,07 (m, 3H), 1,91 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,37 (d, J=1,1 Гц, 9H).

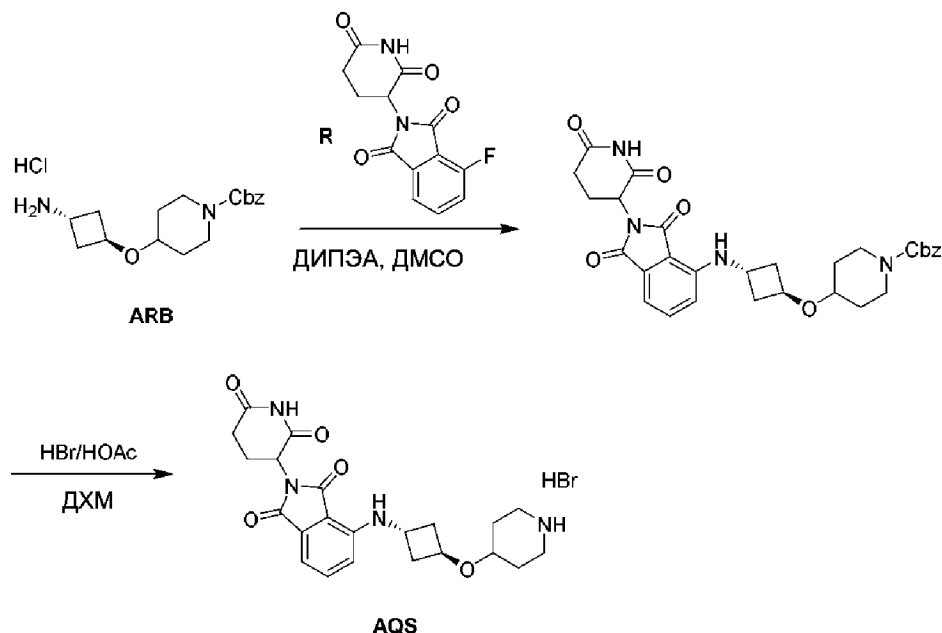
Стадия 3 - Бензил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутоксипиперидин-1-карбоксилат

К смеси трет-бутил-N-[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]карбамата (345 мг, 1,28 ммоль) и ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (387 мг, 3,83 ммоль) и CbzCl (326 мг, 1,91 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА = 2:1) и получали искомое соединение (430 мг, выход 83%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,27 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,79-4,53 (m, 1H), 4,27-4,07 (m, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,53-3,35 (m, 1H), 3,17 (d, J=26,4 Гц, 2H), 2,43-2,26 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,77 (s, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 4 - Бензил-4-(3-аминоциклобутоксипиперидин-1-карбоксилат

К смеси бензил-4-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутоксипиперидин-1-карбоксилата (420 мг, 1,04 ммоль) и ДХМ (20 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 M, 778 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (353 мг, выход 99%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 305,2 (M+H)⁺.

2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]амино]изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт AQS)



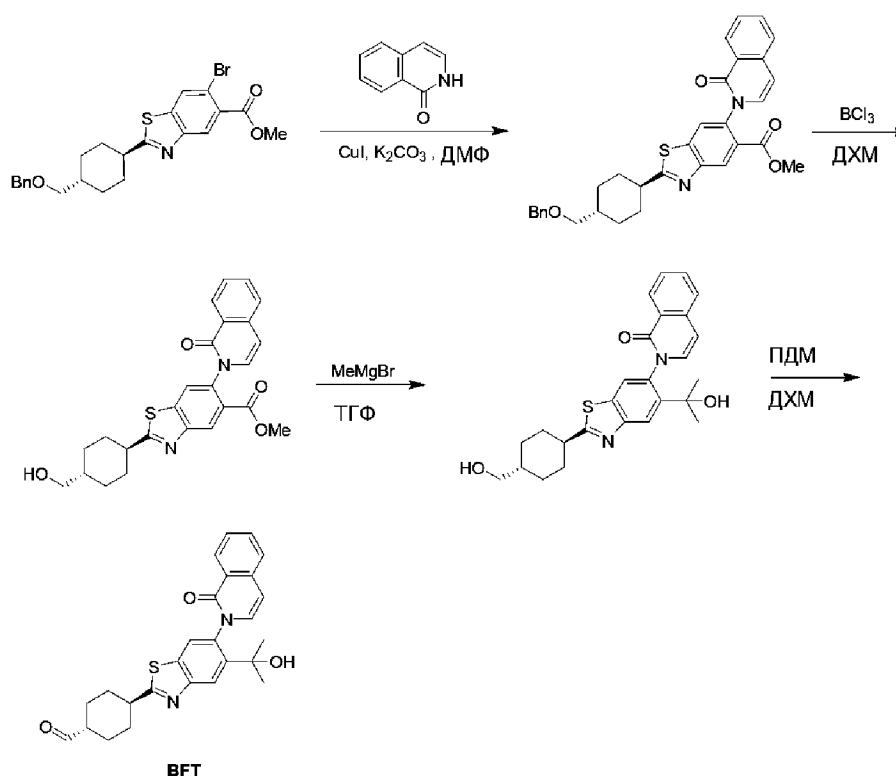
Стадия 1 - Бензил-4-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилат

К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (259 мг, 938 мкмоль, промежуточный продукт R) и бензил-4-(3-аминоциклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (320 мг, 938 мкмоль, соль с HCl, промежуточный продукт ARB) в ДМСО (10 мл) добавляли ДИПЭА (243 мг, 1,88 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После завершения смесь выливали в воду (30 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (220 мг, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 7,67-7,53 (m, 1H), 7,43-7,27 (m, 5H), 7,09 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,51 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,13-5,01 (m, 3H), 4,33 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,12 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,20-3,03 (m, 2H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 2H).

Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[[3-(4-пиперидилокси)циклобутил]амино]изоиндолин-1,3-дион

К смеси бензил-4-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]циклобутоксипиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 71,3 мкмоля) и ДХМ (5 мл) добавляли смесь НВr/НОAc (19,2 мг, 71,3 мкмоля, 12,9 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (32,0 мг, выход 100%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 427,3 (M+H)⁺.

4-[5-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-6-(1-оксо-2-изохинолил)-1,3-бензотиазол-2-ил]циклогексанкарбальдегид (промежуточный продукт BFT)



Стадия 1 - Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-(1-оксо-2-изохинолил)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (500 мг, 1,05 ммоль, синтезировали путем проведения стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта BAW) и 2Н-изохинолин-1-она (183 мг, 1,26 ммоль, регистрационный № CAS: 491-30-5) в ДМФ (8,0 мл) при 25°C добавляли CuI (100 мг, 526 мкмоль) и K₂CO₃ (291 мг, 2,11 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C

в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1) и получали искомое соединение (200 мг, выход 35%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 6,74 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,64-3,59 (m, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 539,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2 - Метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-(1-оксо-2-изохинолил)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-(1-оксо-2-изохинолил)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (130 мг, 241 мкмоль) в ДХМ (2,5 мл) при 0°C добавляли BCl_3 (1,0 М, 2,41 мл). Смесь перемешивали при 0-25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью H_2O (15 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (100 мг, выход 92%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 449,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3 - 2-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]изохинолин-1-он

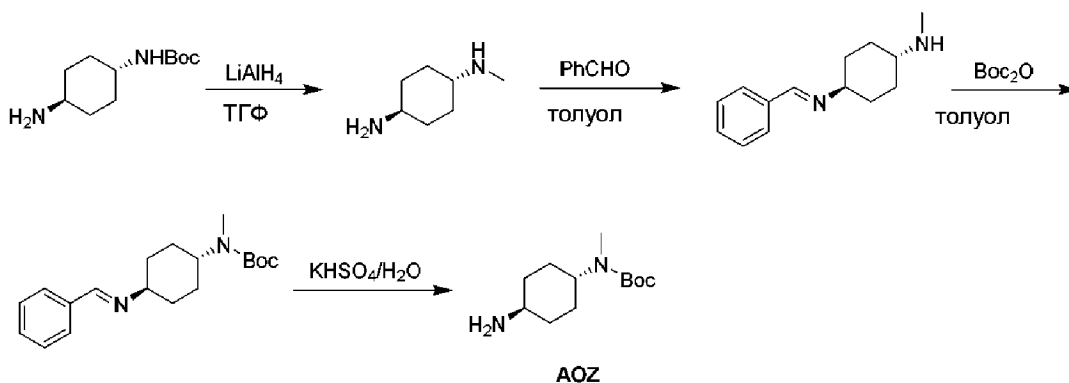
К раствору метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-(1-оксо-2-изохинолил)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (100 мг, 222 мкмоль) в ТГФ (2,0 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3,0 М, 371 мкл). Смесь перемешивали при 0-25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию при 0°C останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl (2,0 мл) и смесь разбавляли с помощью H_2O (15 мл). Смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; В, %: 32%-59%, 9 мин) и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,54 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=7,6$ Гц, 1H),

5,13 (s, 1H), 4,50-4,31 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,19 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,89 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,67-1,49 (m, 3H), 1,36 (d, J=9,2 Гц, 6H), 1,19-1,07 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 431,0 (M-17)⁺.

Стадия 4 - 4-[5-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-6-(1-оксо-2-изохинолил)-1,3-бензотиазол-2-ил]циклогексанкарбальдегид

К раствору 2-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]изохинолин-1-она (40,0 мг, 89,1 мкмоль) в ДХМ (1,0 мл) при 25°C добавляли ПДМ (49,1 мг, 115 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ (3,0 мл) и с помощью NaHCO₃ (3,0 мл) и затем смесь разбавляли с помощью H₂O (15 мл). Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (39,0 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 429,3 (M-17)⁺.

трет-Бутил-N-(4-аминоциклогексил)-N-метилкарбамат (промежуточный продукт АОЗ)



Стадия 1 - N4-метилциклогексан-1,4-диамин

К раствору трет-бутил-N-(4-аминоциклогексил)карбамата (15,0 г, 70,0 ммоль, регистрационный № CAS: 177906-48-8) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавляли LiAlH₄ (13,3 г, 350 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до 20°C, затем реакцию останавливали с помощью H₂O (80 мл), смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ЭА (3×150 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (6,90 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ¹H

ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2,48-2,41 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 3H), 2,13-2,10 (m, 1H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,06-0,87 (m, 4H).

Стадия 2 - 4-(Бензилиденамино)-N-метилциклогексиламин

5 Раствор N4-метилциклогексан-1,4-диамина (3,20 г, 20,0 ммоль) и бензальдегида (2,20 г, 21,0 ммоль) в толуоле (50 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (4,00 г, выход 100%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 3H), 3,17 (br s, 1H), 2,30 (s, 4H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 10 2H), 1,16-1,05 (m, 2H).

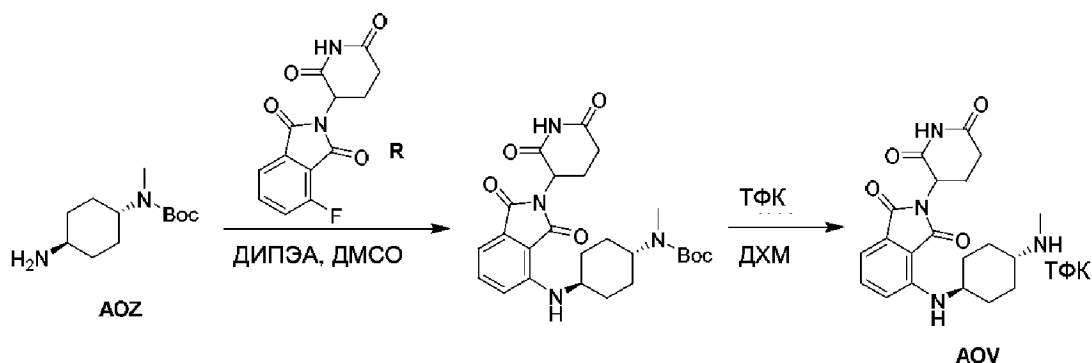
Стадия 3 - трет-Бутил-N-[4-[(E)-бензилиденамино]циклогексил]-N-метилкарбамат

15 К раствору 4-[(E)-бензилиденамино]-N-метилциклогексиламина (4,00 г, 18,5 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли $(\text{Woc})_2\text{O}$ (4,80 г, 22,2 ммоль, 5,1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения органический растворитель удаляли в вакууме и получали искомое соединение (5,00 г, выход 90%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 3H), 4,02-3,71 (m, 1H), 3,24 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 6H), 1,46 (s, 9H).

20 Стадия 4 - трет-Бутил-N-(4-аминоциклогексил)-N-метилкарбамат

Раствор KHSO_4 (7,5 г, 55,3 ммоль) в H_2O (56 мл) добавляли к трет-бутил-N-[4-[(E)-бензилиденамино]циклогексил]-N-метилкарбамату (5 г, 15,8 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь экстрагировали с помощью МТБЭ (3×50 мл) и водную фазу подщелачивали с помощью NaOH (6 н. раствор) до обеспечения $\text{pH}=11$, затем ее экстрагировали с помощью ДХМ (5×50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (3,00 г, выход 90%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР^+) m/z 229,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[[4-(метиламино)циклогексил]амино]изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт АОУ)



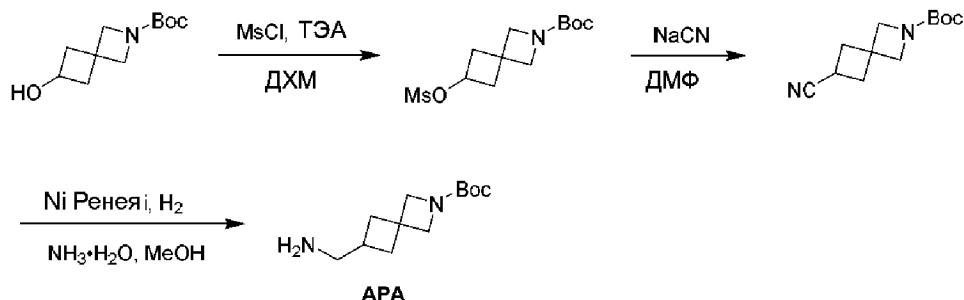
5 Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]циклогексил]-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-(4-аминоциклогексил)-N-метилкарбамата (3,00 г, 13,1 ммоль, промежуточный продукт АОЗ) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (3,60 г, 13,1 ммоль, промежуточный продукт R) в ДМСО (30 мл) добавляли ДИПЭА (3,40 г, 26,3 ммоль, 4,6 мл). Смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После завершения неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (3,40 г, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 485,5 (M+H)⁺.

15 Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[[4-(метиламино)циклогексил]амино]изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]циклогексил]-N-метилкарбамата (0,60 г, 1,2 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФК (6,20 г, 54,0 ммоль, 4 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,00 г, выход 100%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 384,9 (M+H)⁺.

трет-Бутил-6-(аминометил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат
(промежуточный продукт АРА)



Стадия 1 - трет-Бутил-6-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-
карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,5 г, 11,7 ммоль, регистрационный № CAS: 1147557-97-8) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли MsCl (2,01 г, 17,6 ммоль) и ТЭА (3,56 г, 35,2 ммоль, 4,89 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (3,2 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,89 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,92 (d, J=1,8 Гц, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,51-2,42 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

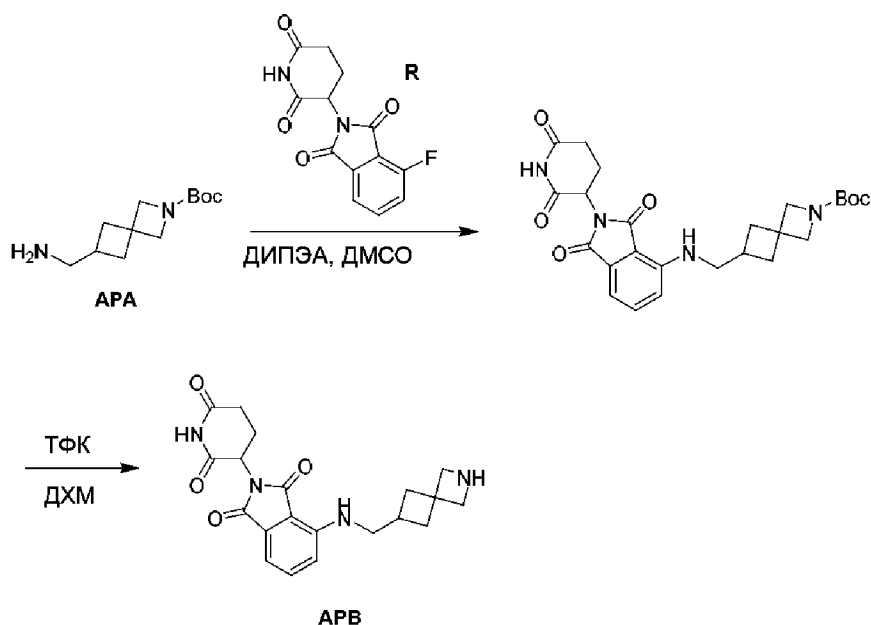
Стадия 2 - трет-Бутил-6-циано-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-метилсульфонилокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (3,2 г, 11,0 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли NaCN (2,15 г, 43,9 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. После завершения реакцию смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (2×200 мл). Органический слой промывали рассолом (200 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА = от 10:1 до 5:1) и получали искомое соединение (1,6 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,94 (d, J=4,4 Гц, 4H), 3,00 (q, J=8,3 Гц, 1H), 2,67-2,52 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 3 - трет-Бутил-6-(аминометил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-циано-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,8 г, 3,60 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли Ni Ренея (200 мг) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,01 г, 7,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (800 мг, выход 98%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,92 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,65 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

4-((2-Азаспиро[3.3]гептан-6-илметил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт APB)



Стадия 1 - трет-Бутил-6-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-(аминометил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (100 мг, 442 мкмоль, промежуточный продукт APA) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (147 мг, 530 мкмоль, промежуточный продукт R) в ДМСО (2 мл) добавляли ДИПЭА (171 мг, 1,33 ммоль, 231 мкл). Смесь перемешивали при 130°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: МК) и получали искомое соединение (140 мг, выход 66%) в виде

в течение 1 ч. Затем к смеси по каплям добавляли CH_3I (9,62 г, 67,7 ммоль).

Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения смесь выливали в воду (300 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×200 мл).

Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2×200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 3:1 до 0:1) и получали искомое соединение (7,20 г, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,29-4,19 (m, 4H), 3,05-2,82 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 3H), 1,41-1,34 (m, 6H).

10 Стадия 2 - трет-Бутил-6-(1-цианоэтилиден)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К смеси 2-диэтоксифосфорилпропаннитрила (7,20 г, 37,7 ммоль) и ТГФ (80 мл) при 0°C добавляли NaNH (1,81 г, 45,2 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли трет-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (9,55 г, 45,2 ммоль, регистрационный № CAS: 1147557-97-8) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения остаток выливали в воду (150 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×80 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2×80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 3:1 до 0:1) и получали искомое соединение (4,50 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,94-3,87 (m, 4H), 3,00 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,72-1,66 (m, 3H), 1,37 (s, 9H).

25 Стадия 3 - трет-Бутил-6-(2-амино-1-метилэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К смеси трет-бутил-6-(1-цианоэтилиден)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (3,20 г, 12,9 ммоль) в MeOH (50 мл) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 мл) в атмосфере H_2 (50 фунт-сила/дюйм²) добавляли Ni Ренея (1,10 г, 12,89 ммоль) и смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,70 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,85 (s, 2H), 3,69 (s,

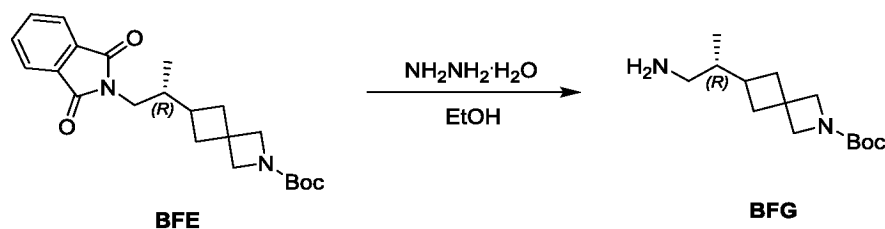
2H), 2,81-2,20 (m, 2H), 2,14 (d, J=8,0 Гц, 2H), 1,87-1,69 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,30-1,18 (m, 2H), 1,08 (d, J=15,2 Гц, 1H), 0,74 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Стадия 4 - трет-Бутил-6-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

5 Раствор изобензофуран-1,3-диона (1,89 г, 12,7 ммоль) и трет-бутил-6-(2-амино-1-метилэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,70 г, 10,6 ммоль) в толуоле (50 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА = от 10:1 до 3:1) и получали
10 искомое соединение (3,60 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (dd, J=2,8, 5,2 Гц, 2H), 7,74 (dd, J=3,2, 5,2 Гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,59-3,42 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 0,82 (d, J=6,4 Гц, 3H).

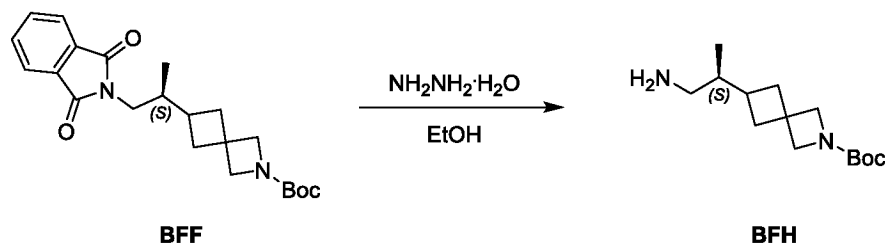
Стадия 5 - трет-Бутил-6-[(1R)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат и трет-бутил-6-[(1S)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат
15 трет-Бутил-6-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (3,50 г, 9,10 ммоль) разделяли с помощью НЖХ. Остаток очищали с помощью НЖХ (колонка: Daicel Chiralcel OD (250 мм×30 мм×10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O/MeOH]; В, %: %-%, 0 мин; 0 мин), и (колонка: Daicel Chiralcel AD (250 мм×30 мм×10 мкм); подвижная фаза: [1% NH₃·H₂O/EtOH]; В, %: 25%-25%, 5,4 мин; 130 мин) и получали трет-бутил-6-[(1R)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,20 г, выход 34%) и трет-бутил-6-[(1S)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилэтил]-2-азаспиро [3.3]гептан-2-карбоксилат (1,20 г, выход 34%) в
25 виде белых твердых веществ. Абсолютные стереохимические конфигурации энантиомеров приписывали произвольно.

трет-Бутил-6-[(1R)-2-амино-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточный продукт BFG)



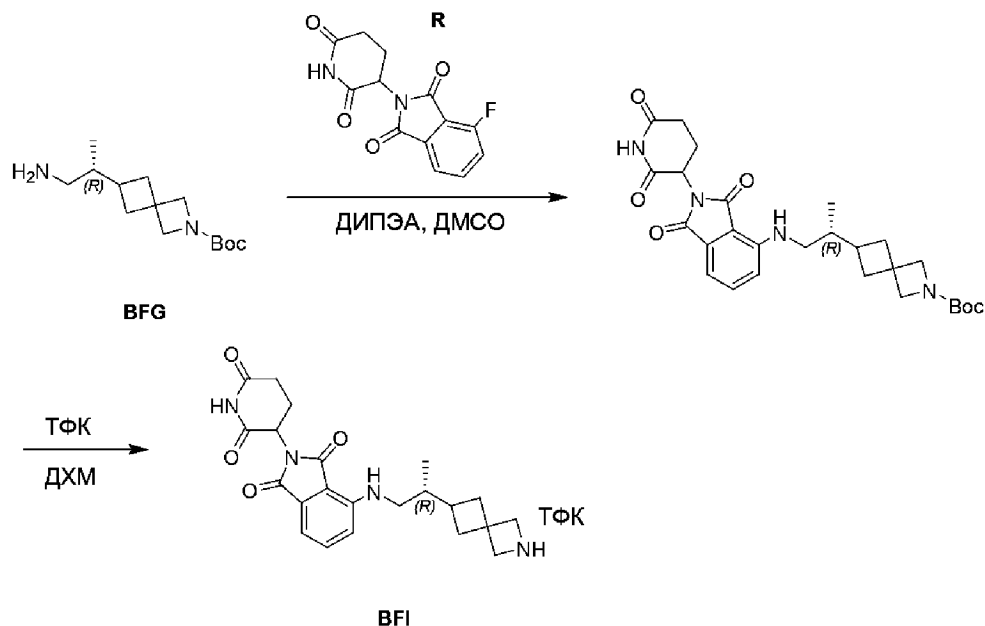
К смеси трет-бутил-6-[(1R)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (600 мг, 1,56 ммоль, промежуточный продукт BFE) в EtOH (20 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (208 мг, 3,12 ммоль, 75% раствор). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения смесь охлаждали до 20°C и фильтровали. Маточный раствор концентрировали в вакууме. Затем к остатку добавляли ДХМ и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и маточный раствор концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (305 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,94 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,65 (dd, J=4,4, 12,4 Гц, 1H), 2,36 (dd, J=7,2, 12,4 Гц, 1H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,39-1,30 (m, 3H), 0,83 (d, J=6,8 Гц, 3H).

трет-Бутил-6-[(1S)-2-амино-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточный продукт BFH)



К смеси трет-бутил-6-[(1S)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (500 мг, 1,30 ммоль, промежуточный продукт BFF) и EtOH (10 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (132 мг, 26 мкл, 98% раствор). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток разбавляли с помощью ДХМ (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (300 мг, выход 90%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,92 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,93-1,75 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,40-1,26 (m, 3H), 0,81 (d, J=6,6 Гц, 3H).

4-[[2R)-2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт BFI)



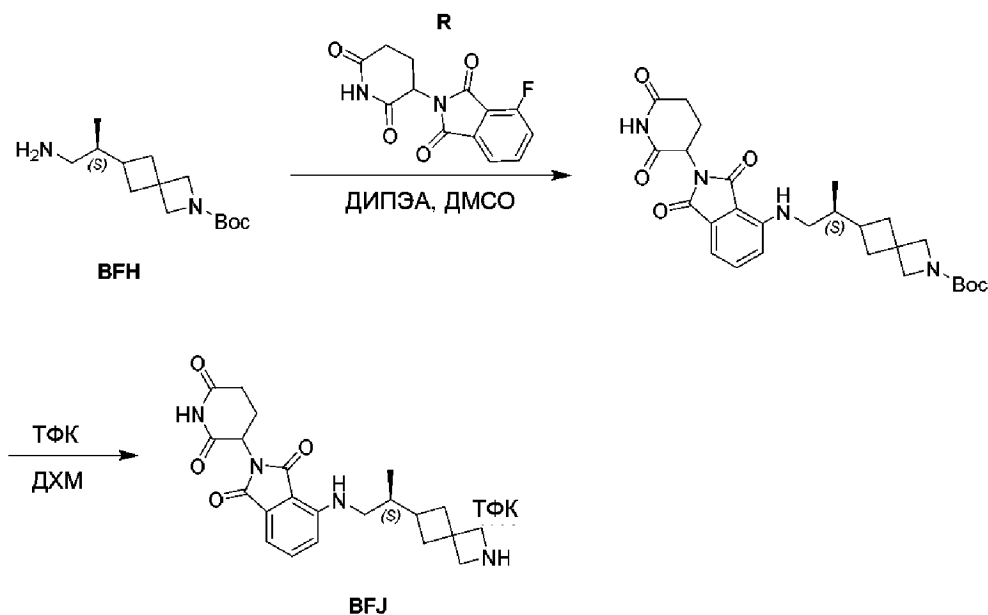
Стадия 1 - трет-Бутил-6-[(1R)-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (326 мг, 1,18 ммоль, промежуточный продукт R) и трет-бутил-6-[(1R)-2-амино-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (300 мг, 1,18 ммоль, промежуточный продукт BFG) в ДМСО (10 мл) добавляли ДИПЭА (304,85 мг, 2,36 ммоль, 410,85 мкл). Смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После завершения остаток выливали в воду (30 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы и получали искомое соединение (425 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,50 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,26 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,92 (dd, J=5,2, 12,0 Гц, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,23-3,12 (m, 1H), 3,00 (dd, J=6,4, 13,2 Гц, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,85-2,69 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,68 (dd, J=7,2, 14,8 Гц, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,92 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 2 - 4-[[2R)-2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

К смеси трет-бутил-6-[(1R)-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (150 мг, 294 мкмоль) и ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (67,0 мг, 587 мкмоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (134 мг, выход 99%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 411,2 (M+H)⁺.

4-[[2S)-2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт BFJ)



Стадия 1 - трет-Бутил-6-[(1S)-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

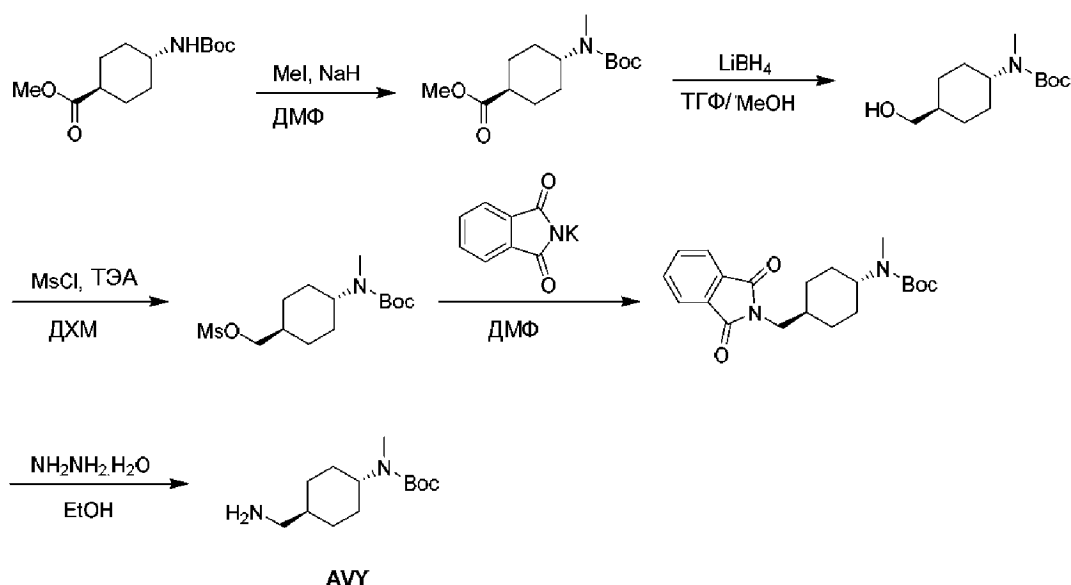
К смеси трет-бутил-6-[(1S)-2-амино-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (300 мг, 1,18 ммоль, промежуточный продукт BFH) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (325 мг, 1,18 ммоль, промежуточный продукт R) в ДМСО (3,0 мл) добавляли ДИПЭА (457 мг, 3,54 ммоль, 616 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После завершения реакцию концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (480 мг, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. ¹H

ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,65-7,38 (m, 1H), 7,13-6,94 (m, 2H), 6,47 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,23-3,13 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,80 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Стадия 2 - 4-[[2S)-2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

К смеси трет-бутил-6-[(1S)-2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]-1-метилэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (120 мг, 235 мкмоль) и ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (1,85 г, 16,2 ммоль, 1,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (120 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде красного масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 411,2 ($M+H$)⁺.

трет-Бутил-((1R,4R)-4-(аминометил)циклогексил)(метил)карбамат (промежуточный продукт AVY)



Стадия 1 - (1R,4R)-Метил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексанкарбоксилат

К раствору метил-4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоксилата (2,00 г, 7,77 ммоль, регистрационный № CAS: 146307-51-9) в ДМФ (20 мл) при 0°C в течение 0,5 ч добавляли NaH (373 мг, 9,33 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Затем к реакционной смеси добавляли CH_3I (1,32 г, 9,33

ммоля, 581 мкл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью 100 мл H₂O и экстрагировали с помощью ЭА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью NaCl (50 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (1,80 г, выход 85%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,61-3,54 (m, 3H), 3,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,31-2,15 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,62-1,31 (m, 13H).

Стадия 2 - трет-Бутил-((1г,4г)-4-(гидроксиметил)циклогексил)(метил)карбамат

Раствор метил-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексанкарбоксилата (800 мг, 2,95 ммоль) в ТГФ (12 мл) и MeOH (3 мл) охлаждали до 0°C и к нему в атмосфере N₂ медленно добавляли LiBH₄ (193 мг, 8,84 ммоль). Затем реакцию смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью 100 мл H₂O и экстрагировали с помощью ЭА 150 мл (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали с помощью 100 мл NaCl (50 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,00 г, чистота 70%, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,39 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,20 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,77 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,65-1,40 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,17 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 3 - ((1R,4г)-4-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил)метилметансульфонат

К раствору трет-бутил-N-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-N-метилкарбамата (0,90 г, 3,70 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли MsCl (847 мг, 7,40 ммоль, 572 мкл) и ТЭА (1,12 г, 11,10 ммоль, 1,54 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали путем проводимого при 0°C добавления 50 мл H₂O и затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали с помощью NaCl (50 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,00 г, выход 84%) в виде желтого масла.

Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

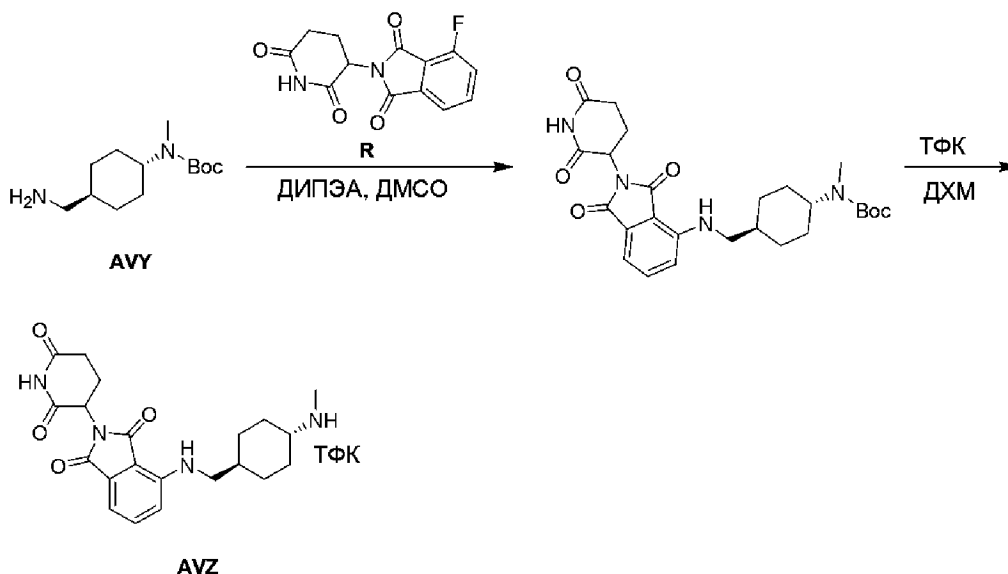
Стадия 4 - трет-Бутил-((1г,4г)-4-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)циклогексил)(метил)карбамат

5 К раствору [4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексил]метилметансульфоната (1,00 г, 3,11 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли(1,3-диоксоизоиндолин-2-илат) калия (1,15 г, 6,22 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. После завершения
10 реакцию смесь разбавляли с помощью 100 мл H₂O и экстрагировали с помощью ЭА (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали с помощью NaCl (50 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной
15 хроматографии и получали искомое соединение (1,00 г, чистота 84%, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,90-7,81 (m, 4H), 3,85-3,64 (m, 1H), 3,43 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,71 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,63 (dd, J=3,6, 7,6 Гц, 1H), 1,58-1,42 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,26-1,15 (m, 1H), 1,12-0,99 (m, 2H).

Стадия 5 - трет-Бутил-((1г,4г)-4-(аминометил)циклогексил)(метил)карбамат

20 К раствору трет-бутил-N-[4-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]циклогексил]-N-метилкарбамата (1,00 г, 2,26 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли NH₂NH₂·H₂O (266 мг, 4,51 ммоль, 258 мкл, 85% раствор). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После завершения смесь фильтровали и
25 фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (800 мг, чистота 80%, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,16 (s, 2H), 3,44 (q, J=7,2 Гц, 1H), 2,66-2,62 (m, 3H), 2,42 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,92-1,68 (m, 2H), 1,54 (s, 2H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,27-1,16 (m, 1H), 0,98-0,84 (m, 2H).

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-(((1 α ,4 α)-4-(метиламино)циклогексил)метил)амино)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт AVZ)



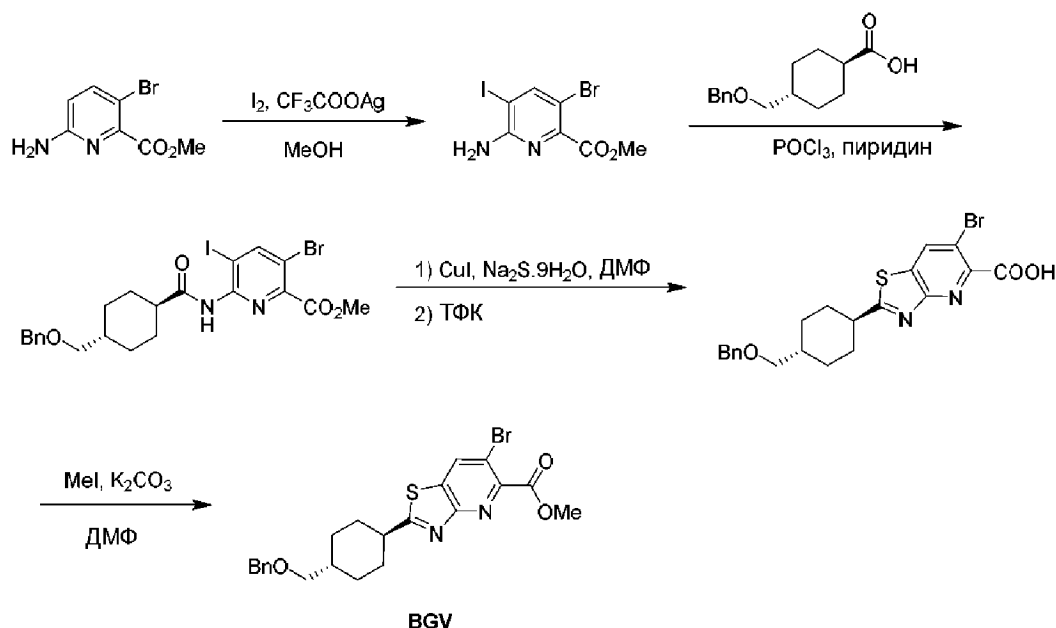
5 Стадия 1 - трет-Бутил-((1 α ,4 α)-4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)циклогексил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил-N-[4-(аминометил)циклогексил]-N-метилкарбамата (750 мг, 3,09 ммоль, промежуточный продукт AVY) в ДМСО (10 мл) добавляли 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион (1,71 г, 6,19 ммоль, промежуточный продукт R) и ДИПЭА (1,20 г, 9,28 ммоль, 1,62 мл). Смесь перемешивали при 130°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия: МК) и получали искомое соединение (300 мг, выход 18%, чистота 95%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 499,4 (M+H)⁺.

Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-(((1 α ,4 α)-4-(метиламино)циклогексил)метил)амино)изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]метил]циклогексил]-N-метилкарбамата (150 мг, 286 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (150 мг, соль с ТФК, выход 96%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 399,4 (M+H)⁺.

Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бромтиазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (промежуточный продукт BGV)



Стадия 1 - Метил-6-амино-3-бром-5-йодпиридин-2-карбоксилат

5 К смеси метил-6-амино-3-бромпиридин-2-карбоксилата (12,8 г, 55,4 ммоль, регистрационный № CAS: 36052-26-3) в MeOH (200 мл) в атмосфере N₂ при 25°C добавляли (2,2,2-трифторацетил)оксисеребра (30,5 г, 138 ммоль) и I₂ (35,1 г, 138 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. После завершения реакцию при 25°C останавливали насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (30
10 мл) и затем смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 5/1) и получали искомое соединение (2,0 г, выход 10%) в виде желтого твердого
15 вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Стадия 2 - Метил-6-[[4-(бензилоксиметил)циклогексанкарбонил]амино]-3-бром-5-йодпиридин-2-карбоксилат

К раствору метил-6-амино-3-бром-5-йодпиридин-2-карбоксилата (2,0 г, 5,60 ммоль) и 4-(бензилоксиметил)циклогексанкарбоновой кислоты (1,39 г, 5,60
20 ммоль, синтезировали путем проведения стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта ВАУ) в пиридине (20 мл) при 0°C по каплям добавляли POCl₃ (1,29 г, 8,40 ммоль, 781 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч.

После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток растворяли в ЭА (40 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (3×30 мл) и рассолом (30 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 ,

5 фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (1,0 г, выход 30%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,41-7,22 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 3,93-3,86 (m, 3H), 3,27 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,37-2,28 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,86-1,78
10 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,07-1,92 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 587,1 (M+1)⁺.

Стадия 3 - 2-[4-(Бензилоксиметил)циклогексил]-6-бромтиазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

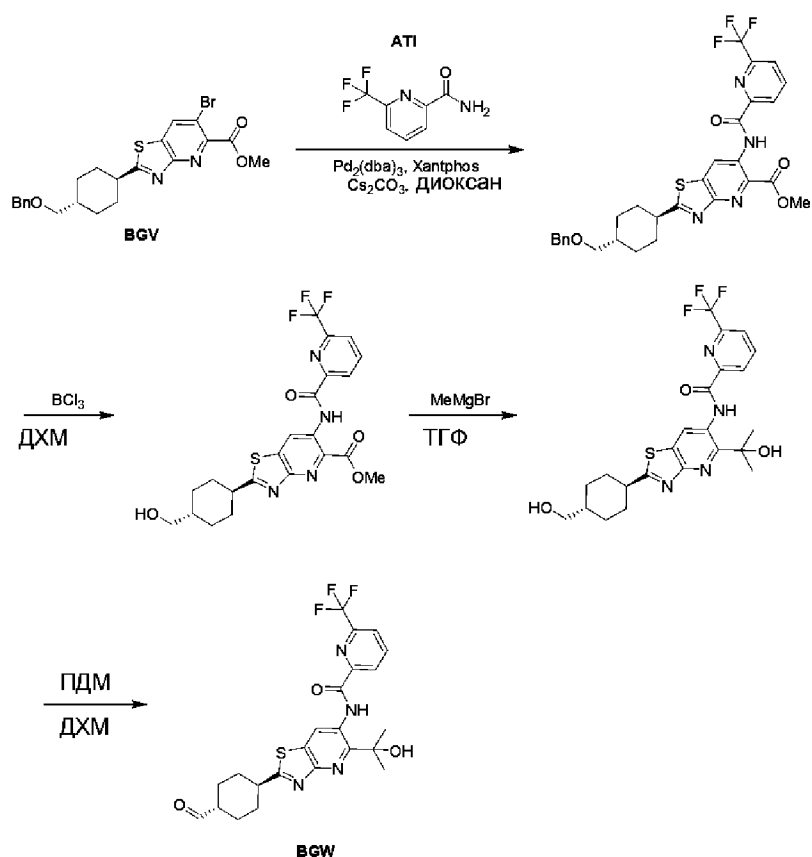
К раствору метил-6-[[4-(бензилоксиметил)циклогексанкарбонил]амино]-3-
15 бром-5-йодпиридин-2-карбоксилата (1,0 г, 1,70 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли CuI (64,8 мг, 340 мкмоль) и $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (1,64 г, 6,81 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждали до 25°C и добавляли ТФК (1,94 г, 17,0 ммоль, 1,26 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью H_2O
20 (60 мл), затем смесь экстрагировали с помощью ЭА (2×100 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (780 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 463,1(M+1)⁺.

Стадия 4 - Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бромтиазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

К раствору 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бромтиазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (780 мг, 1,69 ммоль) и K_2CO_3 (467 мг, 3,38 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0°C добавляли MeI (479 мг, 3,38 ммоль), затем
30 реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (390 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 7,41-7,23 (m, 5H), 4,47 (s,

2H), 3,94 (s, 3H), 3,31 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,75-1,53 (m, 3H), 1,12-1,26 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 475,1 (M+1)⁺.

5 N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BGW)



10 Стадия 1 - Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

15 К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бромтиазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (390 мг, 820 мкмоль, промежуточный продукт BGV) и 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (155 мг, 820 мкмоль, промежуточный продукт АТІ) в диоксане (10 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (75,1 мг, 82,0 мкмоль), Cs₂CO₃ (534 мг, 1,64 ммоль) и Xantphos (94,9 мг, 164 мкмоль), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы

(условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (420 мг, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 585,2 (M+1)⁺.

Стадия 2 - Метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (300 мг, 513 мкмоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли BCl₃ (1 М, 5,13 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью H₂O (10 мл), затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×20 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (65 мг, выход 25%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,56-8,46 (m, 1H), 8,46-8,39 (m, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 4,59-4,33 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,28 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,19-1,07 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 495,2 (M+1)⁺.

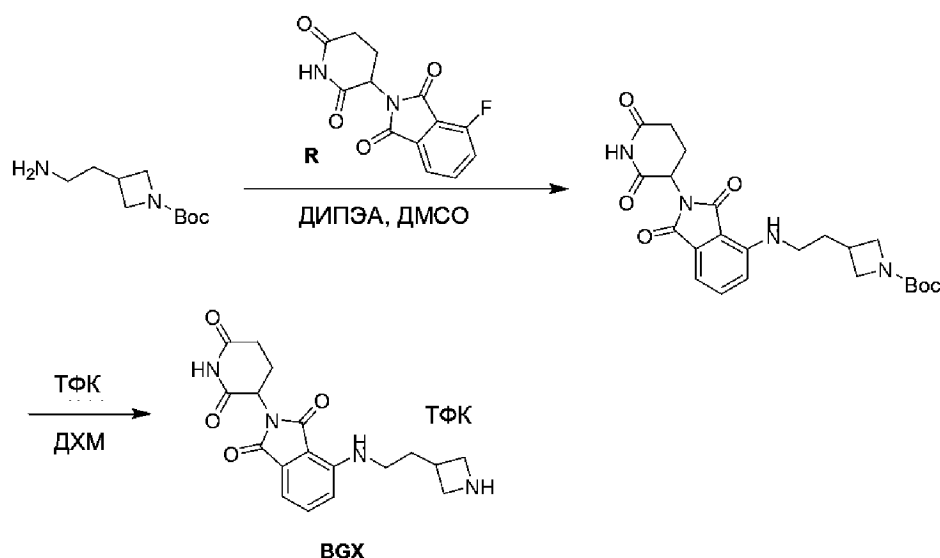
Стадия 3 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

К раствору метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]тиазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (55 мг, 111 мкмоль) в ТГФ (1,0 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 М, 370 мкл), затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью H₂O (20 мл) и затем экстрагировали с помощью ДХМ (2×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (40 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 495,2 (M+1)⁺.

Стадия 4 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

К раствору N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (35 мг, 70,7 мкмоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ПДМ (39,0 мг, 92,0 мкмоль) и NaHCO_3 (29,7 мг, 353 мкмоль), затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и рассолом (2×15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (30 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 493,2 (M+1)⁺.

4-[2-(Азетидин-3-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт BGX)



Стадия 1 - трет-Бутил-3-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат

К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (300 мг, 1,09 ммоль, промежуточный продукт R) и трет-бутил-3-(2-аминоэтил)азетидин-1-карбоксилата (217 мг, 1,09 ммоль, регистрационный № CAS: 898271-20-0) в ДМСО (5 мл) добавляли ДИПЭА (421 мг, 3,26 ммоль, 567

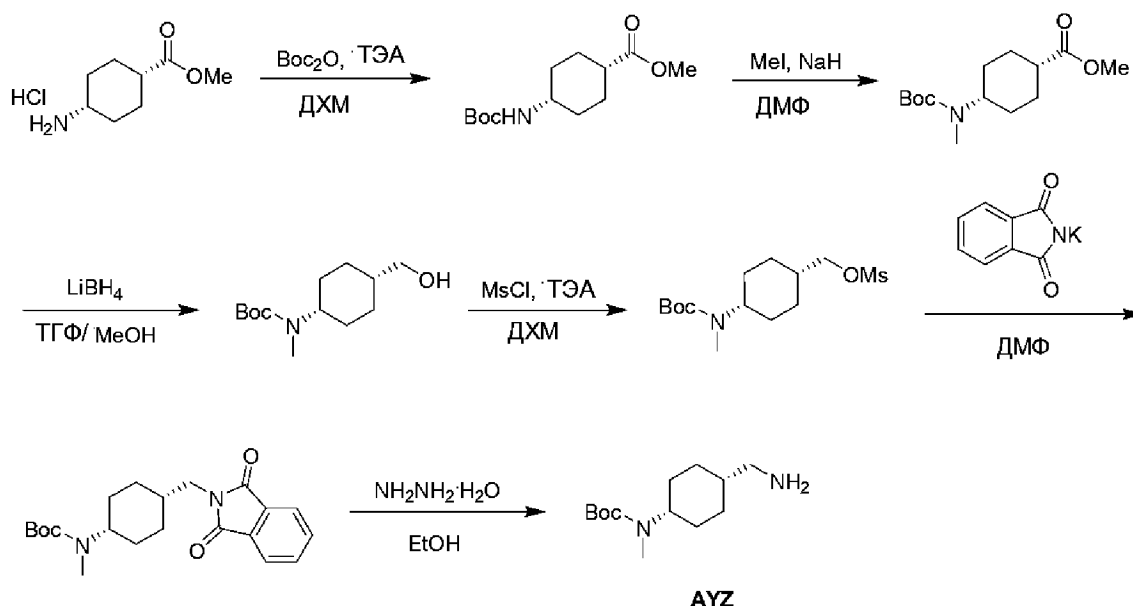
мкл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (300 мг, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,59 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,01-3,83 (m, 2H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,64-2,51 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,83 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 357,1 (M+H-100)⁺.

10 Стадия 2 - 4-[2-(Азетидин-3-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-3-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 109 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл).

15 Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (500 мг, выход 97,0%, соль с ТФК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 357,2(M+H)⁺.

трет-Бутил-((1s,4s)-4-(аминометил)циклогексил)(метил)карбамат
20 (промежуточный продукт AYZ)



Стадия 1 - (1s,4s)-Метил-4-((трет-
бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилат

К раствору метил-4-аминоциклогексанкарбоксилата (3,00 г, 15,4 ммоль, соль с HCl, регистрационный № CAS: 75143-07-6) в ДХМ (40 мл) при 0°C добавляли ТЭА (1,73 г, 17,0 ммоль) и (Вос)₂O (3,72 г, 17,0 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (2,30 г, выход 51%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 6,74 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 5H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Стадия 2 - (1s,4s)-Метил-4-((трет-
бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексанкарбоксилат

К раствору метил-4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоксилата (2,00 г, 7,77 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0°C добавляли NaN (466 мг, 11,6 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли CH₃I (3,31 г, 23,3 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 13,5 ч. После завершения смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×30 мл), органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (2,10 г, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 171,9 (M-Вос+H)⁺.

Стадия 3 - трет-Бутил-((1s,4s)-4-
(гидроксиметил)циклогексил)(метил)карбамат

К раствору метил-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексанкарбоксилата (1,50 г, 4,75 ммоль) в ТГФ (16 мл) и MeOH (4 мл) при 0°C добавляли LiBH₄ (310 мг, 14,2 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 14 ч. После завершения реакцию останавливали водой (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×30 мл). Органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (1,25 г, выход 92%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 144,0 (M+H-100)⁺.

Стадия 4 - ((1s,4s)-4-((трет-
Буоксикарбонил)(метил)амино)циклогексил)метилметансульфонат

К раствору трет-бутил-N-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-N-
метилкарбамата (1,25 г, 3,70 ммоль) и ТЭА (1,12 г, 11,10 ммоль) в ДХМ (15 мл)
5 при 0°C добавляли MsCl (847 мг, 7,40 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в
течение 1 ч. После завершения смесь разбавляли рассолом (50 мл) и
экстрагировали с помощью ДХМ (2×30 мл). Органические слои собирали,
сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали и получали искомое
соединение (1,70 г, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 221,9
10 (M+H-100)⁺.

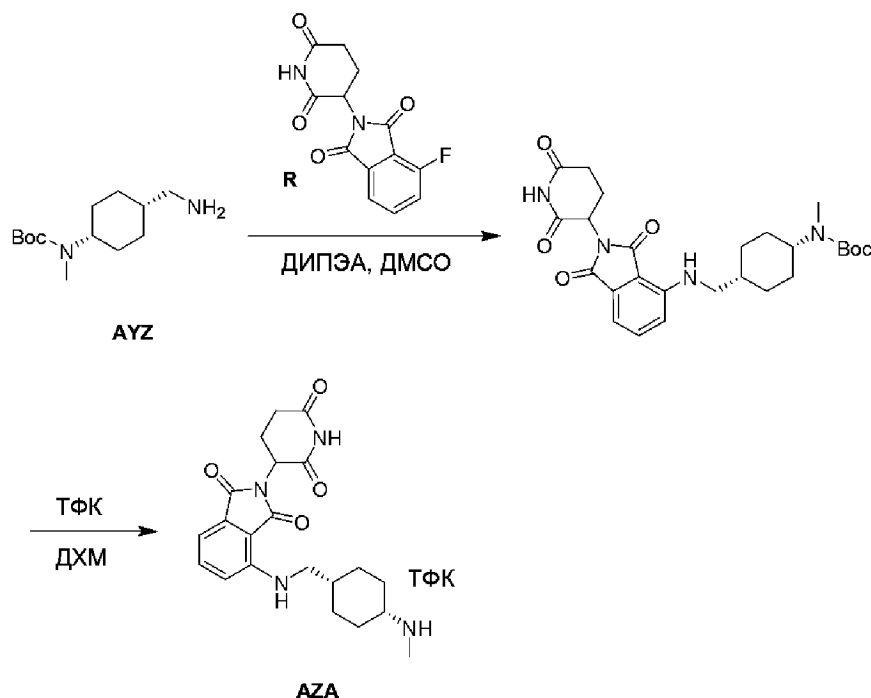
Стадия 5 - трет-Бутил-((1s,4s)-4-((1,3-диоксоизоиндолин-2-
ил)метил)циклогексил)(метил)карбамат

К раствору [4-[трет-
бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексил]метилметансульфоната (1,70 г, 5,29
15 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-илат) калия (1,96 г,
10,5 ммоль, регистрационный № CAS: 1074-82-4). Смесь перемешивали при
100°C в течение 14 ч. После завершения смесь экстрагировали с помощью ЭА
(3×50 мл) и органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ
20 (колонок: Waters Xbridge C18, 150×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ
NH₄HCO₃)-АЦН]; В, %: 38%-68%, 11,5 мин) и получали искомый продукт (1,00 г,
выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ
7,88-7,83 (m, 4H), 3,60-3,55 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,81-1,75 (m,
2H), 1,72-1,68 (m, 4H), 1,40-1,15 (m, 12H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 273,2 (M+H-100)⁺.

25 Стадия 6 - трет-Бутил-((1s,4s)-4-(аминометил)циклогексил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил-N-[4-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-
ил)метил]циклогексил]-N-метилкарбамата (1,00 г, 2,68 ммоль) в EtOH (15 мл)
добавляли NH₂NH₂·H₂O (474 мг, 8,05 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в
течение 2 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали
30 в вакууме. Остаток разбавляли с помощью ПЭ (30 мл), фильтровали и фильтрат
концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (600 мг, выход 92%)
в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 243,3 (M+H)⁺.

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((((1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил)метил)амино)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт АЗА)



Стадия 1 - трет-Бутил-((1s,4s)-4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)метил)циклогексил)(метил)карбамат

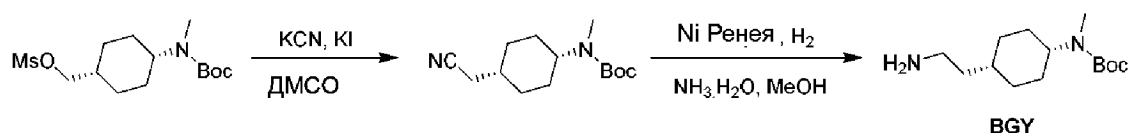
К раствору трет-бутил-N-[4-(аминометил)циклогексил]-N-метилкарбамата (600 мг, 1,46 ммоль, промежуточный продукт AYZ) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (605 мг, 2,19 ммоль, промежуточный продукт R) в ДМСО (10 мл) добавляли ДИПЭА (377 мг, 2,92 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: МК) и получали искомый продукт (450 мг, выход 61%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,62 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,45 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,70-2,50 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 6H), 1,39-1,34 (m, 10H). ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 399,2 (M+H-100)⁺.

Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((((1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил)метил)амино)изоиндолин-1,3-дион

Раствор трет-бутил-N-[4-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]метил]циклогексил]-N-метилкарбамата (450 мг,

902 мкмоль) в ТФК (1 мл) и ДХМ (4 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (450 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 399,2 (M+H)⁺.

- 5 трет-Бутил-N-[4-(2-аминоэтил)циклогексил]-N-метилкарбамат
(промежуточный продукт BGY)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-(цианометил)циклогексил]-N-метилкарбамат

К смеси [4-[трет-

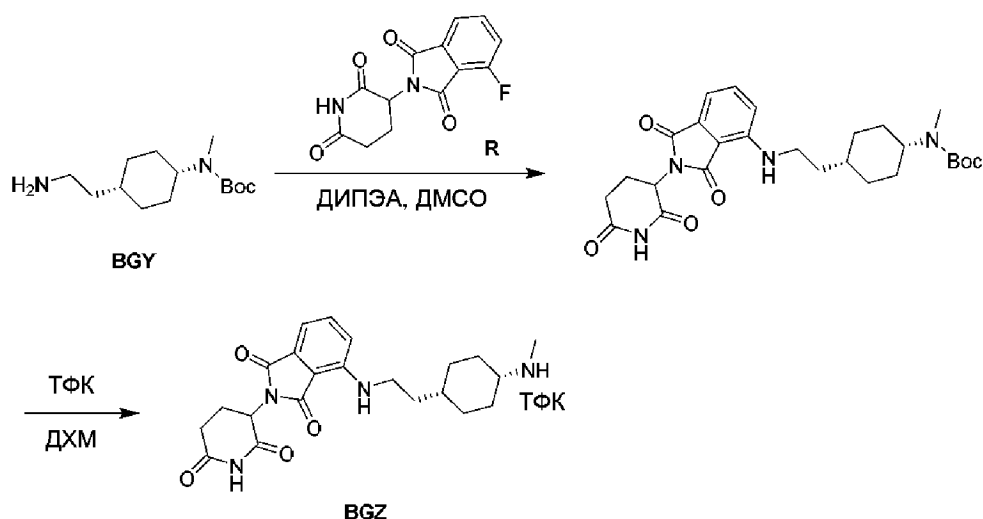
- 10 бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексил]метилметансульфоната (4,40 г, 13,6 ммоль, синтезировали путем проведения стадий 1-4 синтеза промежуточного продукта AYZ) и ДМСО (45 мл) добавляли KCN (1,07 г, 16,4 ммоль) и KI (3,41 г, 20,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (1,50 г, выход 43%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,84 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,43 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).
- 20

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[4-(2-аминоэтил)циклогексил]-N-метилкарбамат

К смеси трет-бутил-N-[4-(цианометил)циклогексил]-N-метилкарбамата

- (1,30 г, 5,15 ммоль) в MeOH (15 мл) и NH₃·H₂O (2 мл) добавляли Ni Ренея (1,30 г, 15,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт-сила/дюйм²) при 30°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,30 г, выход 98%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,99-3,74 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,72-2,57 (m, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,65-1,52 (m, 8H), 1,46 (s, 9H), 1,23-0,74 (m, 2H).
- 25

2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[2-
[4(метиламино)циклогексил]этиламино]изоиндолин-1,3-дион (промежуточный
продукт BGZ)



5 Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-
диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]циклогексил]-N-метилкарбамат

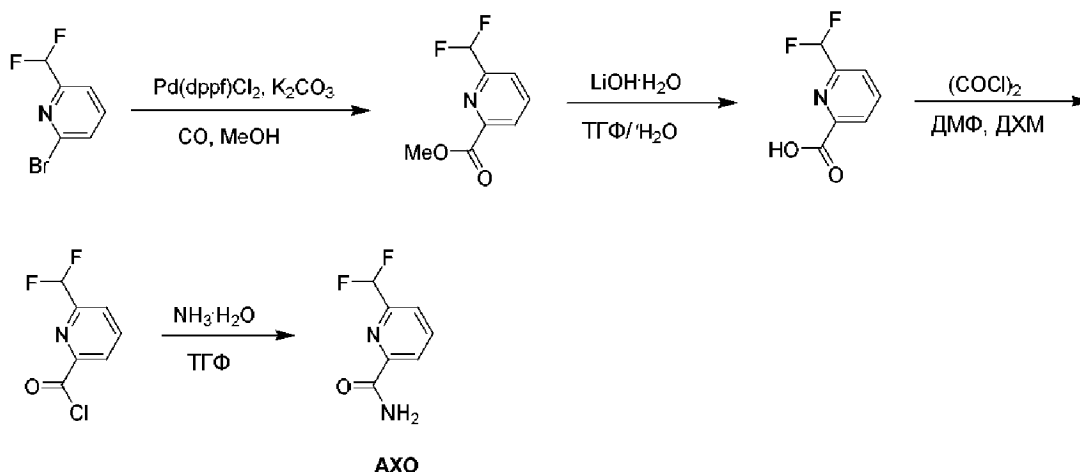
К смеси трет-бутил-N-[4-(2-аминоэтил)циклогексил]-N-метилкарбамата
(1,30 г, 5,07 ммоль, промежуточный продукт BGY) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-
4-фторизоиндолин-1,3-диона (1,40 г, 5,07 ммоль, промежуточный продукт R) в
10 ДМСО (15 мл) добавляли ДИПЭА (1,97 г, 15,2 ммоль). Реакционную смесь
перемешивали при 130°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь
концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной
фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (1,60 г, выход 61%) в
15 виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H),
7,62-7,56 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,53 (t, J=5,6 Гц,
1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 3,80-3,58 (m, 1H), 3,32 (s, 6H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,63-2,52
(m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 6H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,36-
1,30 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 513,4 (M+H)⁺.

20 Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[4-
(метиламино)циклогексил]этиламино]изоиндолин- 1,3-дион

К смеси трет-бутил-N-[4-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-
диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]циклогексил]-N-метилкарбамата (70,0 мг,
136 мкмоль) и ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл). Реакционную смесь
перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь

концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (62,0 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 413,3 (M+H)⁺.

6-(Дифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт АХО)



5 Стадия 1 - Метил-6-(дифторметил)пиридин-2-карбоксилат

К раствору 2-бром-6-(дифторметил)пиридина (2,00 г, 9,62 ммоль, регистрационный № CAS: 872365-91-8) в MeOH (20 мл) в ДМСО (20 мл) при 25°C добавляли ТЭА (2,92 г, 28,8 ммоль), Pd(OAc)₂ (215 мг, 961 мкмоль) и ДФФП (дифенилфосфинопропан, 396 мг, 961 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере СО (50 фунт-сила/дюйм²) при 80°C в течение 16 ч. После завершения после охлаждения до 25°C смесь разбавляли с помощью H₂O (60 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (1,60 г, выход 88%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (t, J=54,8 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 188,1 (M + H)⁺.

20 Стадия 2 - 6-(Дифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-6-(дифторметил)пиридин-2-карбоксилата (1,40 г, 7,48 ммоль) в ТГФ (24 мл) и H₂O (12 мл) при 25°C добавляли LiOH·H₂O (627 мг, 14,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% ТФК) и получали искомое

соединение (1,50 г, выход 98%, чистота 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 174,2 (M+H)⁺.

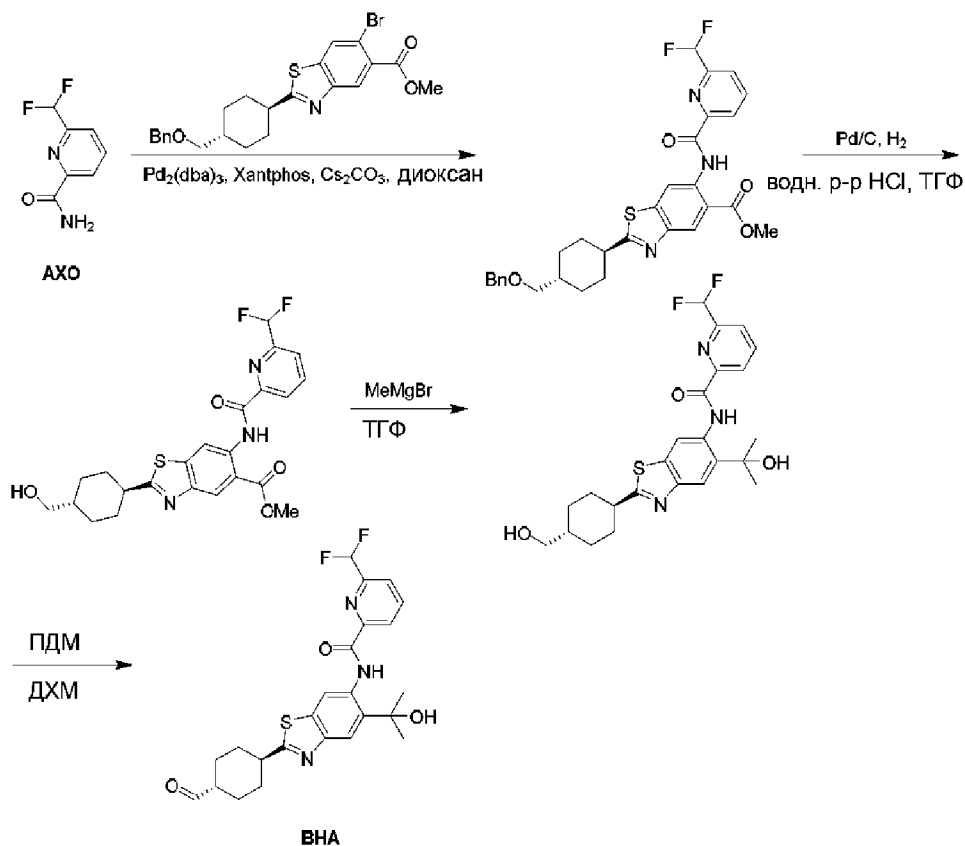
Стадия 3 - 6-(Дифторметил)пиридин-2-карбонилхлорид

5 К раствору 6-(дифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (330 мг, 1,81 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли (COCl)₂ (459 мг, 3,62 ммоль) и ДМФ (13,2 мг, 181 мкмоль). Смесь перемешивали при 0-25°C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (340 мг, выход 98%) в виде желтого масла.

Стадия 4 - 6-(Дифторметил)пиридин-2-карбоксамид

10 Раствор 6-(дифторметил)пиридин-2-карбонилхлорида (340 мг, 1,77 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляли к NH₃·H₂O (4,15 г, 35,5 ммоль, 30% раствор). Смесь перемешивали при 0-25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью H₂O (15 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое
15 соединение (180 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,23-8,15 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,99 (t, J=54,8 Гц, 1H).

6-(Дифторметил)-N-[2-(4-формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт ВНА)



Стадия 1 - Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[[6-

5 (дифторметил)пиридин-2-карбонил]амино] -1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (350 мг, 737,76 мкмоль, синтезировали путем проведения стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта BAW) и 6-

10 (дифторметил)пиридин-2-карбоксамида (152 мг, 885 мкмоль, промежуточный продукт AXO) в диоксане (10 мл) при 25°C добавляли Xantphos (85,3 мг, 147 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (67,5 мг, 73,7 мкмоль) и Cs₂CO₃ (480 мг, 1,48 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 80°C в течение 12 ч.

После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме.

15 Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1 до 8/1) и получали искомое соединение (400 мг, выход 86%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,79-12,75 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,56-8,47 (m, 1H), 8,38-8,26 (m, 2H), 8,01 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,39-7,27 (m, 5H), 7,23-6,94 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,14-

3,00 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,73-1,51 (m, 3H), 1,50-1,36 (m, 1H), 1,25-1,06 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 566,3 (M+H)⁺.

Стадия 2 - Метил-6-[[6-(дифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

5 К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[[6-(дифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (200 мг, 353 мкмоль) в ТГФ (3 мл) при 25°C добавляли Pd/C (200 мг, 10 мас.%) и HCl (1 М раствор, 353 мкл). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь
10 фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (160 мг, выход 95%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 475,9 (M+H)⁺.

Стадия 3 - 6-(Дифторметил)-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамид

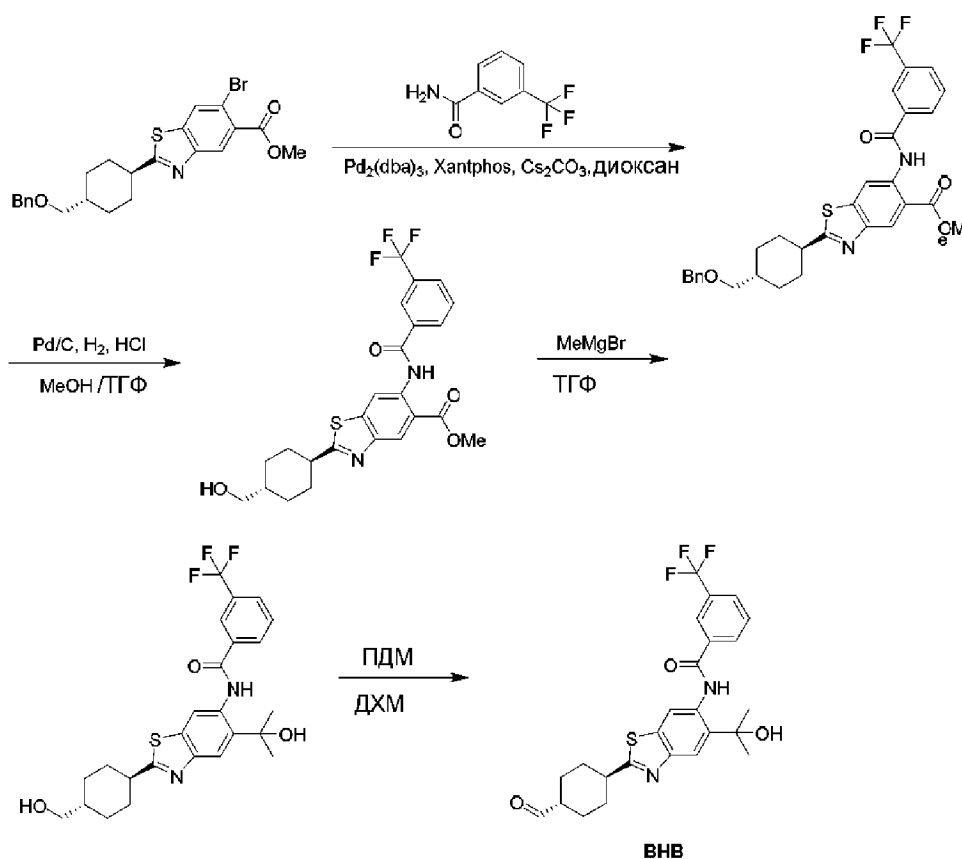
15 К раствору метил-6-[[6-(дифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (160 мг, 336 мкмоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 М, 560 мкл). Смесь перемешивали при 0-25°C в течение 3 ч. После завершения реакцию
20 останавливали путем проводимого при 0°C добавления 2 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl и смесь разбавляли с помощью H₂O (15 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (50,0 мг, выход 31%) в
25 виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,79-12,60 (m, 1H), 9,14-8,99 (m, 1H), 8,37-8,27 (m, 2H), 8,00 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,20-6,88 (m, 1H), 6,20-6,05 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,20-1,02 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 476,2 (M+H)⁺.

30 Стадия 4 - 6-(Дифторметил)-N-[2-(4-формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамид

К раствору 6-(дифторметил)-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамида (40,0 мг,

84,1 мкмоль) в ДХМ (1 мл) при 25°C добавляли ПДМ (46,3 мг, 109 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 мл) и насыщенного водного раствора NaHCO_3 (1 мл) и затем смесь разбавляли с помощью 15 мл H_2O и экстрагировали с помощью ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 10 мл рассола (2×5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (39,0 мг, выход 97%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 474,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10 N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-3-(трифторметил)бензамид (промежуточный продукт ВНВ)



Стадия 1 - Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[[3-(трифторметил)бензоил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

15 К смеси метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (400 мг, 843 мкмоль, синтезировали путем проведения стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта ВАВ) и 3-(трифторметил)бензамида (159 мг, 843 мкмоль, регистрационный № CAS: 1801-

10-1) в диоксане (3 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (77,2 мг, 84,3 мкмоль), Xantphos (97,5 мг, 168 мкмоль) и Cs_2CO_3 (549 мг, 1,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь

5 фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали искомое соединение (491 мг, выход 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,23-8,18 (m, 2H), 8,03 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 8H), 1,46-1,33 (m, 2H).

10 Стадия 2 - Метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-[[3-(трифторметил)бензоил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К смеси метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[[3-(трифторметил)бензоил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (500 мг, 858 мкмоль) и HCl (1 М, 858 мкл) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 10 мас.%)
15 Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (390 мг, выход 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,50-8,45 (m, 1H), 8,30-8,25 (m, 2H), 8,04 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,27 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,19 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,17-1,04 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 493,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-3-(трифторметил)бензамид

25 К смеси метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-[[3-(трифторметил)бензоил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (340 мг, 690 мкмоль) и ТГФ (4 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 М, 2,30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. После завершения реакцию
30 останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл) и смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (200 мг, выход 58%) в виде светло-желтого

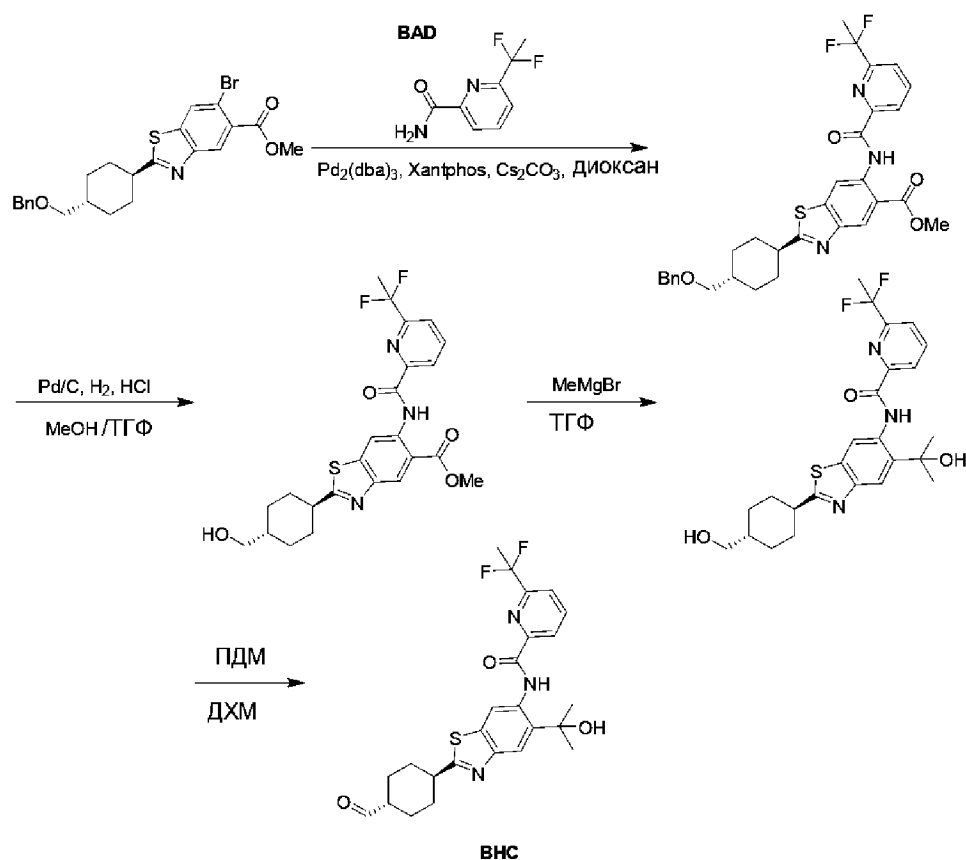
твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,23-8,18 (m, 2H), 8,03 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,27 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,15-1,04 (m, 2H).

5 Стадия 4 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-3-(трифторметил)бензамид

К смеси N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-3-(трифторметил)бензамида (200 мг, 406 мкмоль) и NaHCO_3 (170 мг, 2,03 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ПДМ (206 мг, 487 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию при 25°C останавливали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (8 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (8 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×20 мл). Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме и получали

15 искомое соединение (180 мг, выход 90%) в виде светло-желтого твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,23-8,18 (m, 2H), 8,03 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 8H), 1,46-1,33 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 491,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

6-(1,1-Дифторэтил)-N-[2-(4-формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт ВНС)



5 Стадия 1 - Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-карбонил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (300 мг, 632 мкмоль, синтезировали путем проведения стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта ВAW) в диоксане (7
10 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (57,9 мг, 63,2 мкмоль), Xantphos (73,1 мг, 126 мкмоль), Cs_2CO_3 (412 мг, 1,26 ммоль) и 6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-карбоксамид (129 мг, 695 мкмоль, промежуточный продукт ВAD). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и получали
15 фильтрат и его концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью ДХМ (60 мл) и промывали водой (2×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: МК) и получали искомое соединение (355 мг, выход 96%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ

13,01 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37-8,22 (m, 2H), 8,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,85-7,15 (m, 7H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,06 (t, J=12,4 Гц, 1H), 2,29 (t, J=19,6 Гц, 3H), 2,17 (d, J=11,6 Гц, 2H), 1,89 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,72-1,52 (m, 3H), 1,22-1,09 (m, 2H).

5 Стадия 2 - Метил-6-[[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-карбонил]амино]-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-карбонил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (300 мг, 517 мкмоль) в смеси растворителей, содержащей MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл),
10 в атмосфере N₂ добавляли HCl (1 М, 103 мкл) и Pd/C (150 мг, 10 мас.%). Суспензию дегазировали в вакууме и 3 раза продували газообразным H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (250 мг, выход 90%) в виде светло-
15 желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,02 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37-8,23 (m, 2H), 8,03 (dd, J=1,2, 7,2 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,27 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,29 (t, J=19,2 Гц, 3H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,88 (dd, J=2,4, 13,2 Гц, 2H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,47-1,45 (m, 1H), 1,18-1,02 (m, 2H).

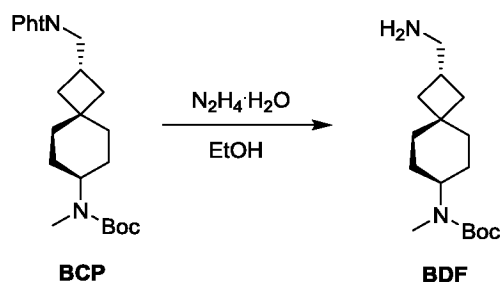
20 Стадия 3 - 6-(1,1-Дифторэтил)-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамид

К раствору метил-6-[[6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-карбонил]амино]-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (50,0 мг, 102 мкмоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 М, 170 мкл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали
25 насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: МК) и получали искомое соединение (45,0 мг, выход 89%) в виде
30 светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,61 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,36-8,26 (m, 2H), 8,01 (dd, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,46 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 5H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,18-1,08 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 490,2 (M+H)⁺.

Стадия 4 - 6-(1,1-Дифторэтил)-N-[2-(4-формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамид

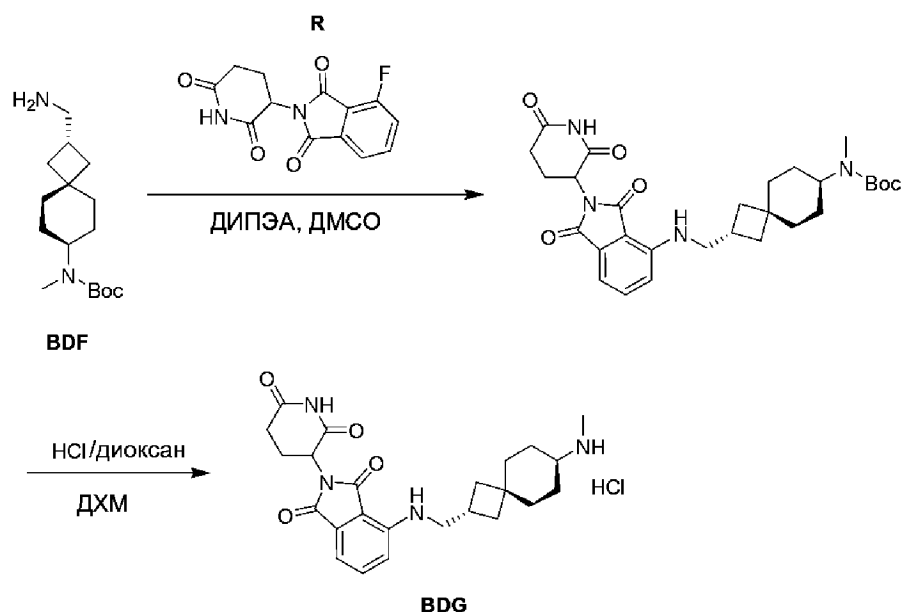
К раствору 6-(1,1-дифторэтил)-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамида (30,0 мг, 61,2 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ПДМ (31,1 мг, 73,5 мкмоль). Смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью ДХМ (10 мл) и затем реакцию при 0°C останавливали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (5 мл). Смесь перемешивали при 10°C в течение 30 мин. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (26,0 мг, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 488,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

трет-Бутил-N-[2-(аминометил)спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамат (промежуточный продукт BDF)



К раствору трет-бутил-N-[2-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метил-карбамата (383 мг, 929 мкмоль, промежуточный продукт BCP) в EtOH (6 мл) добавляли $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (232 мг, 4,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью ДХМ (40 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (230 мг, выход 87%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,83-3,47 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,14 (td, $J=7,6, 15,6$ Гц, 1H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,32 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H).

2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[[7-(метиламино)спиро[3.5]нонан-2-ил]метиламино]изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт BDG)



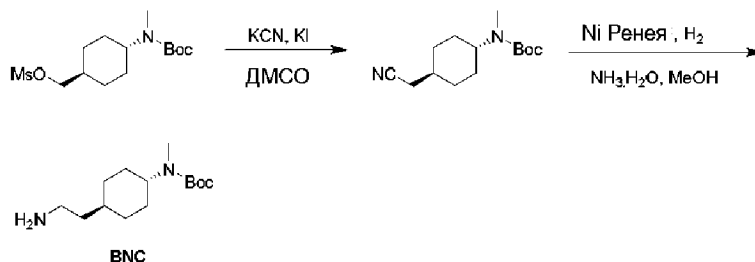
Стадия 1 - трет-Бутил-N-[2-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]метил]спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамат

К раствору трет-бутил-N-[2-(аминометил)спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамата (230 мг, 814 мкмоль, промежуточный продукт BDF) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (224 мг, 814 мкмоль, промежуточный продукт R) в ДМСО (3 мл) добавляли ДИПЭА (210 мг, 1,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2 x 15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (0,1% МК) и получали искомое соединение (280 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,49 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,19 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,92 (dd, J=5,2, 12,0 Гц, 1H), 4,03-3,58 (m, 1H), 3,37-3,13 (m, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,45-1,36 (m, 4H).

Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[[7-(метиламино)спиро[3.5]нонан-2-ил]метиламино]изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-N-[2-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]метил]спиро[3.5]нонан-7-ил]-N-метилкарбамата (280 мг, 519 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (240 мг, выход 97%, соль с HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 439,4 (M+H)⁺.

2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[метил-[3-(4-пиперидилокси)пропил]амино]изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт BNC)



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-(цианометил)циклогексил]-N-метилкарбамат

К раствору [4-трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклогексилметилметансульфоната (2,00 г, 6,22 ммоль), синтезировали путем проведения стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта AVY) в ДМСО (20 мл) добавляли KCN (486 мг, 7,47 ммоль) и KI (1,55 г, 9,33 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (4×30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) и получали искомое соединение (0,9 г, выход 57%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,21-3,46 (m, 1H), 2,84-2,59 (m, 3H), 2,26 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,30-1,14 (m, 2H).

Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[метил-[3-(4-пиперидилокси)пропил]амино]изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-(цианометил)циклогексил]-N-метилкарбамата (650 мг, 2,58 ммоль) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,81 г, 12,8 ммоль, 1,98 мл, 25% раствор) в

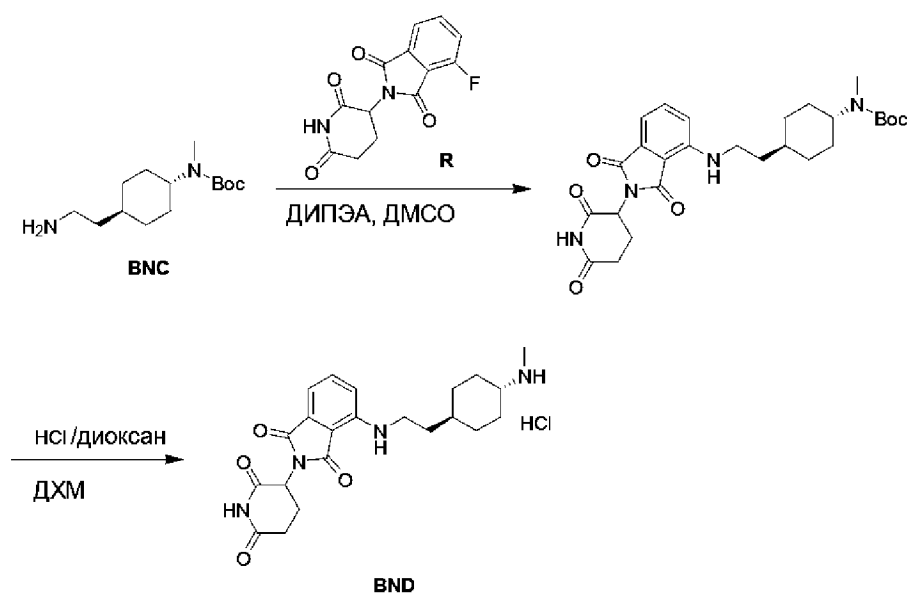
5 MeOH (15 мл) в атмосфере N_2 добавляли Ni Ренея (66,2 мг, 772 мкмоль).

Суспензию дегазировали в вакууме и трижды продували с помощью H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (5,19 мг, 2,58 ммоль) (50 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,66 г, выход 98%) в виде бесцветного

10 масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,07-3,63 (m, 1H), 2,84-2,62 (m, 5H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 13H), 1,39-1,34 (m, 2H), 1,28-1,18 (m, 1H), 1,14-0,97 (m, 2H).

2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[4(метиламино)циклогексил]этиламино]изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт BND)

15



Стадия 1 - трет-Бутил-N-[4-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]циклогексил]-N-метилкарбамат

К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (170 мг, 615 мкмоль, промежуточный продукт R) в ДМСО (2 мл) добавляли трет-бутил-N-[4-(2-аминоэтил)циклогексил]-N-метилкарбамат (173 мг, 677 мкмоль, промежуточный продукт BNC) и ДИЭА (238 мг, 1,85 ммоль) и смесь перемешивали при 130°C в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь

20

разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл).

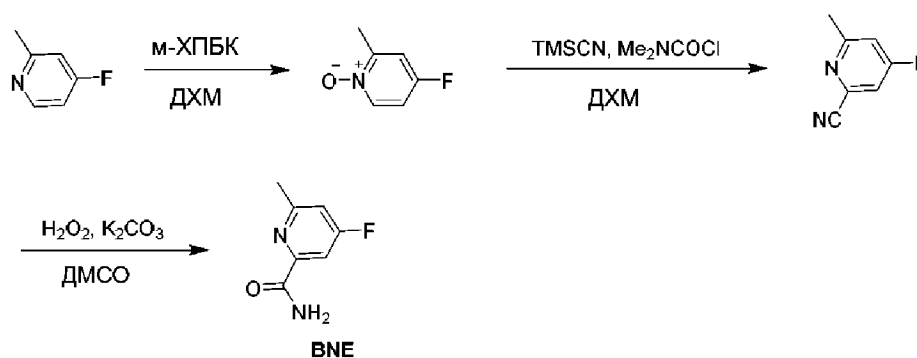
Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: МК) и получали искомое

соединение (0,20 г, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,10 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,18 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,08-3,61 (m, 1H), 3,35-3,19 (m, 2H), 2,95-2,74 (m, 3H), 2,74-2,68 (m, 3H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,86 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,71 (d, J=10,0 Гц, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 11H), 1,38-1,30 (m, 1H), 1,20-1,00 (m, 2H).

Стадия 2 - 2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[4-(метиламино)циклогексил]этиламино]изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-N-[4-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]циклогексил]-N-метилкарбамата (70 мг, 136 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 682 мкл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (60,0 мг, выход 95%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 413,1 (M+H)⁺.

4-Фтор-6-метилпиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BNE)



Стадия 1 - 4-Фтор-2-метил-1-оксидопиридин-1-ий

К раствору 4-фтор-2-метилпиридина (5,00 г, 38,2 ммоль, регистрационный № CAS: 766-16-5) в ДХМ (200 мл) при 25°C добавляли м-ХПБК (12,3 г, 57,3 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (20 мл). Смесь разбавляли водой (40 мл), и экстрагировали с помощью ДХМ (4×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (4,80 г, выход 95%) в виде светло-коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,28 (dd, J=5,6, 7,2 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=4,0, 8,0 Гц, 1H), 7,28 (J=3,6, 7,2 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H).

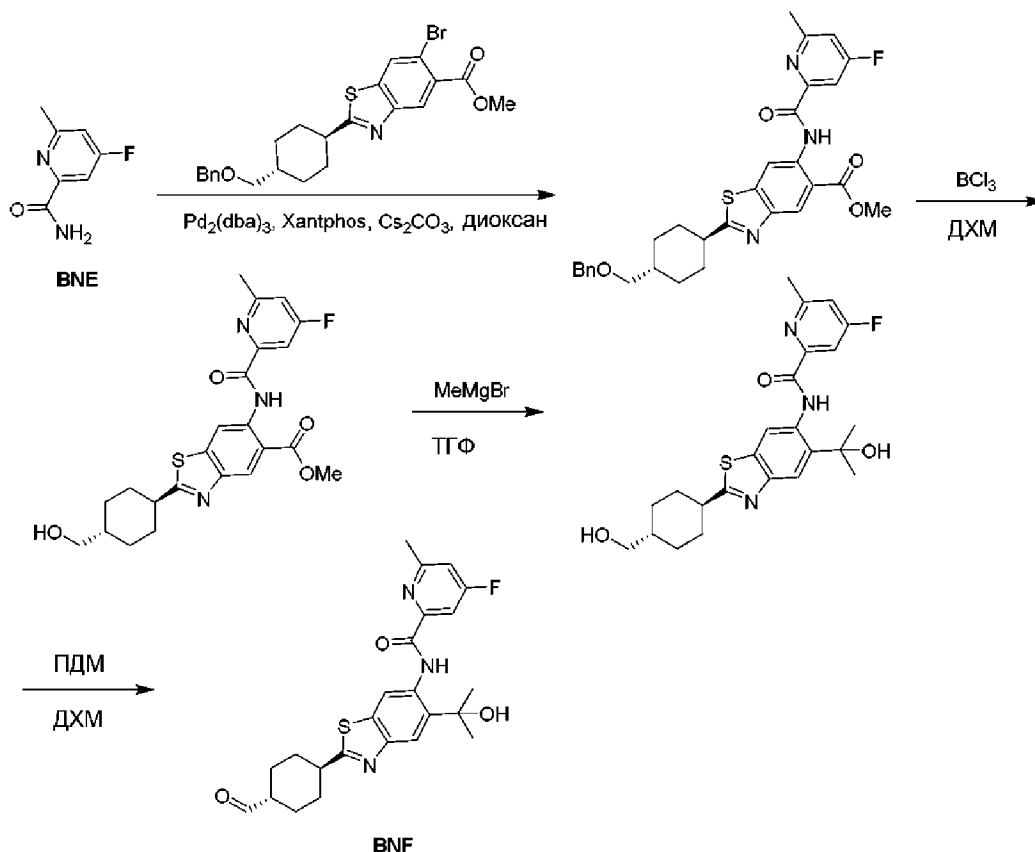
5 Стадия 2 - 4-Фтор-6-метилпиридин-2-карбонитрил

К раствору 4-фтор-2-метил-1-оксидопиридин-1-ия (2,5 г, 19,6 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли TMSCN (3,90 г, 39,3 ммоль, регистрационный № CAS: 7677-24-9) и (CH₃)₂NCOC1 (2,75 г, 25,6 ммоль, регистрационный № CAS: 79-44-7) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл), и экстрагировали с помощью ЭА (3×80 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 15:1 - 5:1) и получали искомое соединение (1,67 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,97 (dd, J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=2,4, 9,6 Гц, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,54 (s, 3H).

Стадия 3 - 4-Фтор-6-метилпиридин-2-карбоксамид

К раствору 4-фтор-6-метилпиридин-2-карбонитрила (0,8 г, 5,88 ммоль) в ДМСО (12 мл) при 25°C добавляли K₂CO₃ (812 мг, 5,88 ммоль,) и затем к смеси медленно добавляли H₂O₂ (1,33 г, 11,7 ммоль, 30% раствор). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (5,0 мл). Затем смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ЭА (30 мл). Фильтрат и промывочные растворы объединяли и разбавляли водой (20 мл), и экстрагировали с помощью ЭА (3×45 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 50:1 - 20:1) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (734 мг, выход 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (dd, J=2,4, 9,6 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=2,0, 9,6 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 155,2 (M+H)⁺.

4-Фтор-N-[2-(4-формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BNF)



5 Стадия 1 - Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[(4-фтор-6-метилпиридин-2-карбонил)амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

Смесь 4-фтор-6-метилпиридин-2-карбоксамида (117 мг, 758 мкмоль, промежуточный продукт BNE), метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (300 мг, 632 мкмоль, синтезировали путем проведения стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта BAW), Xantphos (73,2 мг, 126 мкмоль), Cs₂CO₃ (412 мг, 1,26 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (57,9 мг, 63,2 мкмоль) в диоксане (12 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 80°C в течение 16 ч. После завершения и охлаждения до 25°C смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (80 мл). Фильтрат промывочные растворы объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл), и экстрагировали с помощью ДХМ (3×90 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 50:1 - 10:1) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (305 мг, выход 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,86 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,40-7,24 (m, 5H), 4,47 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 2,21-2,12 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 2H).

Стадия 2 - Метил-6-[(4-фтор-6-метилпиридин-2-карбонил)амино]-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[(4-фтор-6-метилпиридин-2-карбонил)амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (255 мг, 465 мкмоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C добавляли BCl_3 (1 М, 4,66 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×35 мл).

Объединенный органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20:1 - 5:1) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (190 мг, выход 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,87 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J=2,0, 9,6$ Гц, 1H), 4,46 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,27 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,18 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,45-1,43 (m, 1H), 1,12-1,09 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 458,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3 - 4-Фтор-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид

К раствору метил-6-[(4-фтор-6-метилпиридин-2-карбонил)амино]-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (120 мг, 262 мкмоль) в ТГФ (15 мл) добавляли MeMgBr (3 М, 874 мкл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью NH_4Cl (1,0 мл) и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1 - 3:1) и получали искомое соединение (115 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,65 (s, 1H), 9,05 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=2,0$

Гц, 1H), 7,77 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,49 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,17 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,88 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,44 (dd, J=2,0, 8,6 Гц, 2H), 1,10 (d, J=11,2 Гц, 2H).

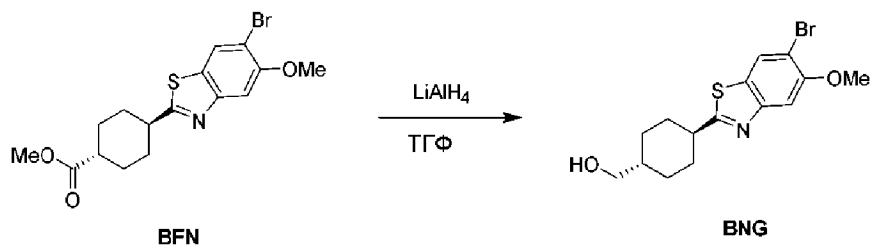
Стадия 4 - 4-Фтор-N-[2-(4-формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид

К раствору 4-фтор-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид (80,0 мг, 174 мкмоль) в ТГФ (6 мл) при 0°C добавляли ПДМ (111 мг, 262 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. После завершения реакцию

останавливали насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (5,0 мл). Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×45 мл).

Объединенный органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (80,0 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 456,3 (M+H)⁺.

((1R,4R)-4-(6-Бром-5-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)циклогексил)метанол (промежуточный продукт BNG)

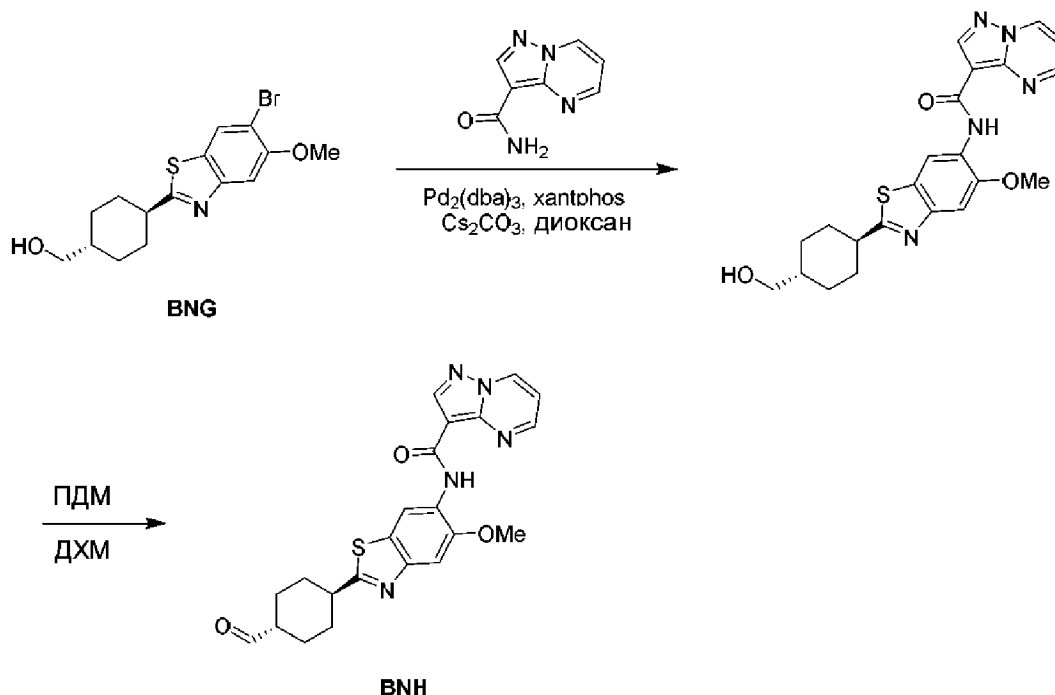


К раствору метил-4-(6-бром-5-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)циклогексанкарбоксилата (200 мг, 520 мкмоль, промежуточный продукт BFN) в ТГФ (4 мл) при -40°C добавляли LiAlH₄ (39,5 мг, 1,04 ммоль) и смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (0,1 мл) и с помощью NaOH (15% водный раствор, 0,1 мл). Затем смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петroleйный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) и получали искомое соединение (170 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,55 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,03 (tt, J=3,6, 12,4 Гц, 1H), 2,35-

2,25 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,24-1,14 (m, 2H).

N-(2-((1R,4R)-4-Формилциклогексил)-5-метоксибензо[d]тиазол-6-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксаимид (промежуточный продукт BNH)



5

Стадия 1 - N-(2-((1R,4R)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-5-метоксибензо[d]тиазол-6-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксаимид

К раствору [4-(6-бром-5-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)циклогексил]метанола (170 мг, 477 мкмоль, промежуточный продукт BNG) и пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (77,4 мг, 477 мкмоль, регистрационный № CAS: 774549-55-2) в диоксане (3 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43,7 мг, 47,7 мкмоль), Xantphos (55,2 мг, 95,4 мкмоль) и Cs_2CO_3 (310 мг, 954 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (от смеси петролейный эфир/этилацетат = 5/1 до смеси ДХМ:МеОН = 20:1) и получали искомое соединение (100 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,50 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,77 (d, J =4,0 Гц, 1H), 8,65-8,61 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,07 (dd, J =4,8, 6,8 Гц, 1H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 3H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 2H).

10

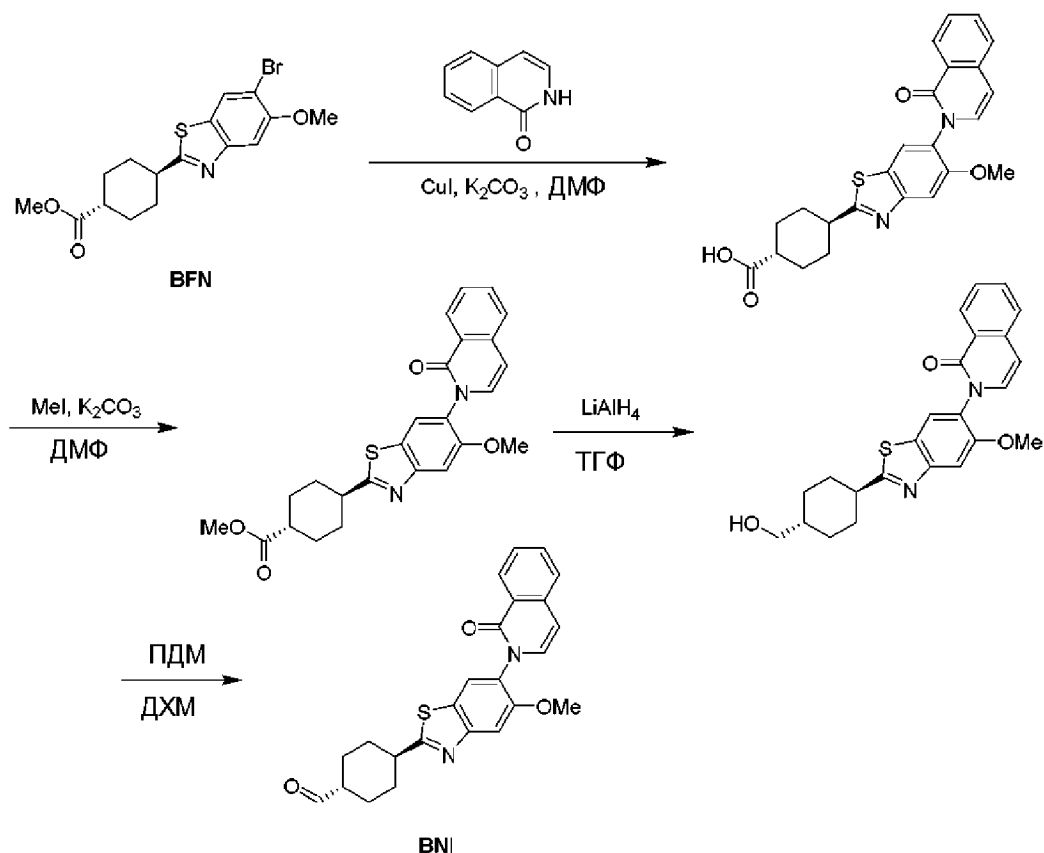
15

20

Стадия 2 - N-(2-((1г,4г)-4-Формилциклогексил)-5-метоксибензо[d]тиазол-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксаимид

К раствору N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-метокси-1,3-бензотиазол-6-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (80 мг, 183 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ПДМ (93,1 мг, 219 мкмоль, 67,9 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (водный раствор, 1 мл) и с помощью NaHCO_3 (водный раствор, 1 мл). Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл), затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (от смеси петролейный эфир/этилацетат = 0/1 до смеси ДХМ:MeOH = 20:1) и получали искомое соединение (20,0 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,51 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,84 (dd, J=1,7, 7,0 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,77 (dd, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,07 (dd, J=4,4, 7,0 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 3H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H).

(1R,4R)-4-(5-Метокси-6-(1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклогексанкарбальдегид (промежуточный продукт BNI)



Стадия 1 - (1R,4R)-4-(5-Метокси-6-(1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклогексанкарбоновая кислота

К раствору метил-4-(6-бром-5-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)циклогексанкарбоксилата (500 мг, 1,30 ммоль, промежуточный продукт BFN) и 2H-изохинолин-1-она (189 мг, 1,30 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли CuI (124 мг, 651 мкмоль) и K₂CO₃ (360 мг, 2,60 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 36 ч. После завершения смесь разбавляли с помощью ЭА (100 мл) и промывали водой (3×100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (400 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 435,0 (M+1)⁺.

Стадия 2 - (1R,4R)-Метил-4-(5-метокси-6-(1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклогексанкарбоксилат

К раствору 4-[5-метокси-6-(1-оксо-2-изохинолил)-1,3-бензотиазол-2-ил]циклогексанкарбоновой кислоты (100 мг, 230 мкмоль) в ДМФ (2 мл)

добавляли K_2CO_3 (63,6 мг, 460 мкмоль) и MeI (163 мг, 1,15 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения смесь разбавляли с помощью ЭА (20 мл) и промывали водой (3×20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) и получали искомое соединение (80,0 мг, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,56 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,10 (tt, $J=3,2, 11,6$ Гц, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,83-1,58 (m, 4H).

Стадия 3 - 2-(2-((1R,4R)-4-(Гидроксиметил)циклогексил)-5-метоксибензо[d]тиазол-6-ил)изохинолин-1 (2H)-он

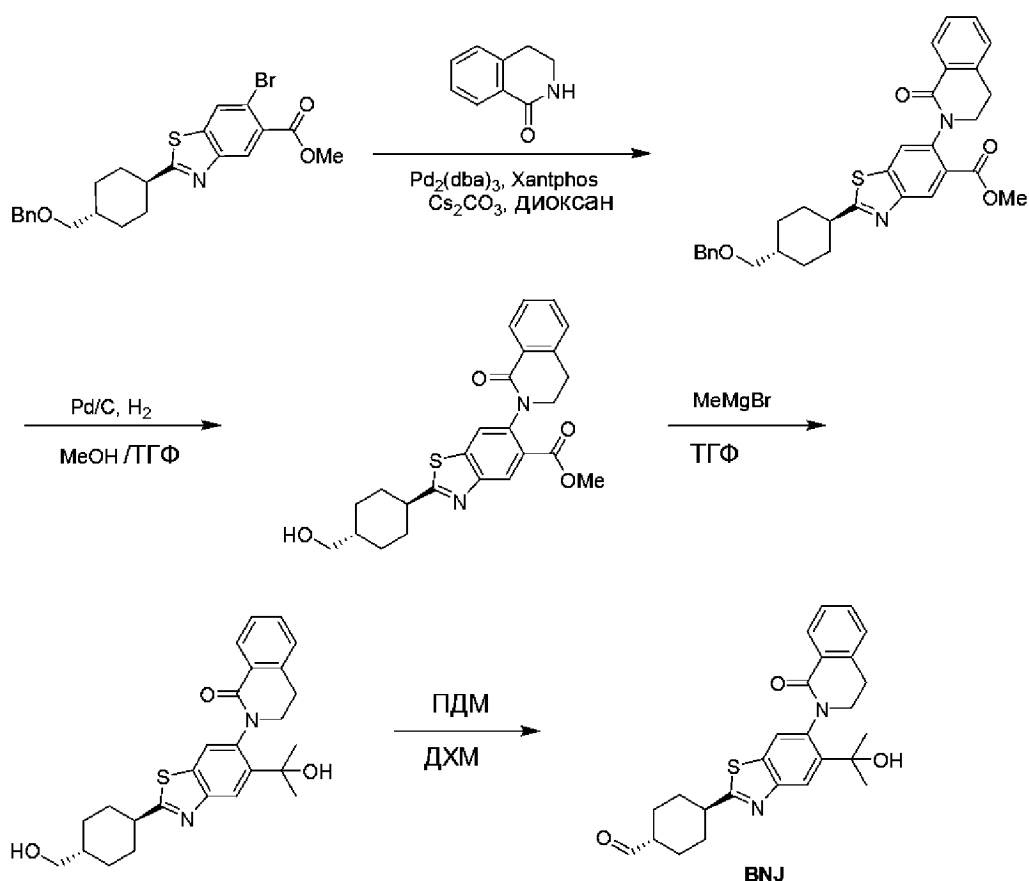
К раствору метил-4-[5-метокси-6-(1-оксо-2-изохинолил)-1,3-бензотиазол-2-ил]циклогексанкарбоксилата (5,00 мг, 111 мкмоль) в ТГФ (2 мл) при -40°C добавляли $LiAlH_4$ (8,46 мг, 223 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (0,1 мл) и с помощью NaOH (15% водный раствор, 0,1 мл). Затем смесь сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат) и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,06 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,07 (tt, $J=3,6, 12,0$ Гц, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,00 (dd, $J=2,4, 13,6$ Гц, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,24-1,14 (m, 2H).

Стадия 4 - (1R,4R)-4-(5-Метокси-6-(1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклогексанкарбальдегид

К раствору 2-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-метокси-1,3-бензотиазол-6-ил]изохинолин-1-она (75,0 мг, 178 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ПДМ (90,8 мг, 214 мкмоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (водный раствор, 1 мл) и с помощью $NaHCO_3$ (водный раствор, 1 мл). Затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл). Органический слой

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали
искомое соединение (70,0 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-
МС (ИЭР⁺) m/z 419,0 ($M+1$)⁺.

5 (1R,4R)-4-(5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-6-(1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-
2(1H)-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклогексанкарбальдегид (промежуточный
продукт BNJ)



Стадия 1 - Метил-2-((1R,4R)-4-((бензилокси)метил)циклогексил)-6-(1-оксо-
3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)бензо[d]тиазол-5-карбоксилат

10 К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-
бензотиазол-5-карбоксилата (500 мг, 1,05 ммоль, синтезировали путем
проведения стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта BAW) и 3,4-дигидро-
2H-изохинолин-1-она (162 мг, 1,11 ммоль, регистрационный № CAS: 1196-38-9) в
диоксане (5 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96,5 мг, 105 мкмоль), Cs_2CO_3 (686 мг, 2,11
15 ммоль) и Xantphos (121 мг, 210 мкмоль). Смесь перемешивали при 80°C в
течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтрат
концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/МеОН = от 100/1 до 20/1) и получали искомое соединение (360 мг, выход 58%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 8,03 (dd, $J=1,2$, 8,0 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,24-7,16 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,28 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,10 (d, $J=2,4$, 6,8 Гц, 1H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,16-1,05 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 541,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2 - Метил-2-((1R,4R)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-6-(1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)бензо[d]тиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-(1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (330 мг, 610 мкмоль) в МеОН (3 мл) и ТГФ (3 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг, 10 мас.%). Затем смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт-сила/дюйм ^{2}) при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/МеОН = от 100/1 до 20/1) и получали искомое соединение (180 мг, выход 65%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 8,13 (dd, $J=1,2$, 8,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,77-1,59 (m, 2H), 1,36 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 1,28-1,14 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 451,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3 - 2-(2-((1R,4R)-4-(Гидроксиметил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он

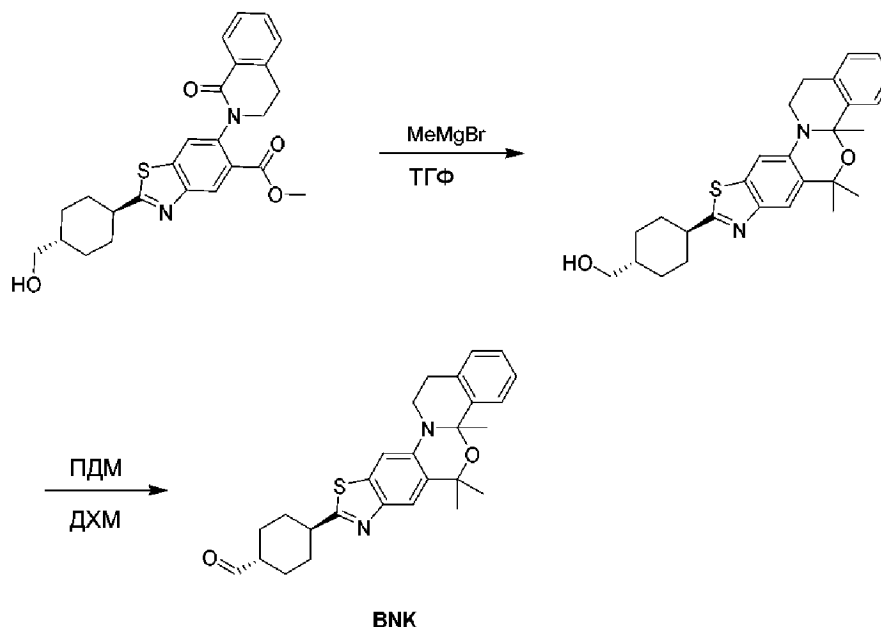
К раствору метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-(1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (50,0 мг, 110 мкмоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 M, 184 мкл, 554 мкмоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали путем проводимого при 0°C добавления насыщенного раствора NH_4Cl (20 мл) и затем смесь разбавляли с помощью H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали

остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , ДХМ:МеОН = 10:1) и получали искомое соединение (30,0 мг, выход 48%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (dd, $J=1,0$, 8,0 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,08 (dt, $J=4,4$, 12,0 Гц, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,54 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,28 (dd, $J=2,8$, 10,0 Гц, 2H), 1,99 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,70 (br d, $J=3,2$ Гц, 1H), 1,67 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,23-1,12 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 451,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4 - (1R,4R)-4-(5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-6-(1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклогексанкарбальдегид

К раствору 2-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-3,4-дигидроизохинолин-1-она (30,0 мг, 66,5 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ПДМ (42,3 мг, 99,8 мкмоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали путем проводимого при 0°C добавления насыщенного раствора NaHSO_3 (20 мл) и насыщенного раствора NaHCO_3 (20 мл) и затем смесь разбавляли с помощью H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (29,0 мг, выход 99%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 449,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(1R,4R)-4-(4b,6,6-Триметил-4b,6,13,14-тетрагидротиазоло[4'',5'':4',5']бензо[1',2':4,5][1,3]оксазино[2,3-а]изохинолин-9-ил)циклогексанкарбальдегид (промежуточный продукт BNK)



Стадия 1 - ((1R,4R)-4-(4b,6,6-Триметил-4b,6,13,14-тетрагидротиазоло[4'',5'':4',5']бензо[1',2':4,5][1,3]оксазино[2,3-а]изохинолин-9-ил)циклогексил)метанол

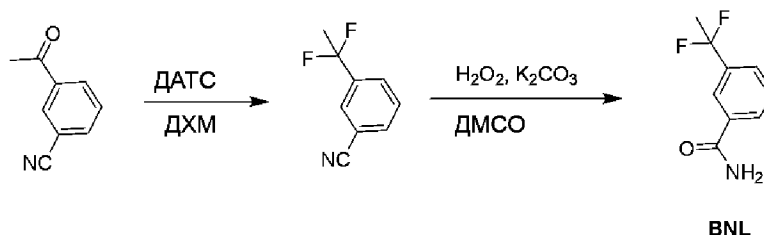
К раствору метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-(1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (370 мг, 821 мкмоль, синтезировали путем проведения стадий 1-2 синтеза промежуточного продукта BNJ) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 М, 2,74 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали путем проводимого при 0°C добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (50 мл) и затем смесь разбавляли с помощью H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ/MeOH = от 100:1 до 20:1) и получали искомое соединение (140 мг, выход 37%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,78 (s, 1H), 7,60 (dd, J=1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,19 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 3,84 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,54 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,17-2,94 (m,

3H), 2,31-2,28 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,76-1,56 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,20-1,18 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 449,2 (M+H)⁺.

Стадия 2 - (1R,4R)-4-(4b,6,6-Триметил-4b,6,13,14-тетрагидротиазоло[4'',5'':4',5']бензо[1',2':4,5][1,3]оксазино[2,3-а]изохинолин-9-ил)циклогексанкарбальдегид

К раствору [4-(25,25,26-триметил-30-окса-31-тиа-27,28-дизапентациклохеникоза-3(5),4(6),7(18),8(20),16,19(21),22(27)-гептаен-22-ил)циклогексил]метанола (140 мг, 312 мкмоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли ПДМ (172 мг, 405 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали путем проводимого при 0°C добавления насыщенного водного раствора NaHSO₃ (50 мл) и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (50 мл). Затем смесь разбавляли с помощью H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ:MeOH = 20:1) и получали искомое соединение (51,0 мг, выход 34%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,71 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,43-3,31 (m, 1H), 3,19-2,93 (m, 3H), 2,38-2,36 (m, 3H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 447,2 (M+H)⁺.

3-(1,1-Дифторэтил)бензамид (промежуточный продукт BNL)



Стадия 1 - 3-(1,1-Дифторэтил)бензонитрил

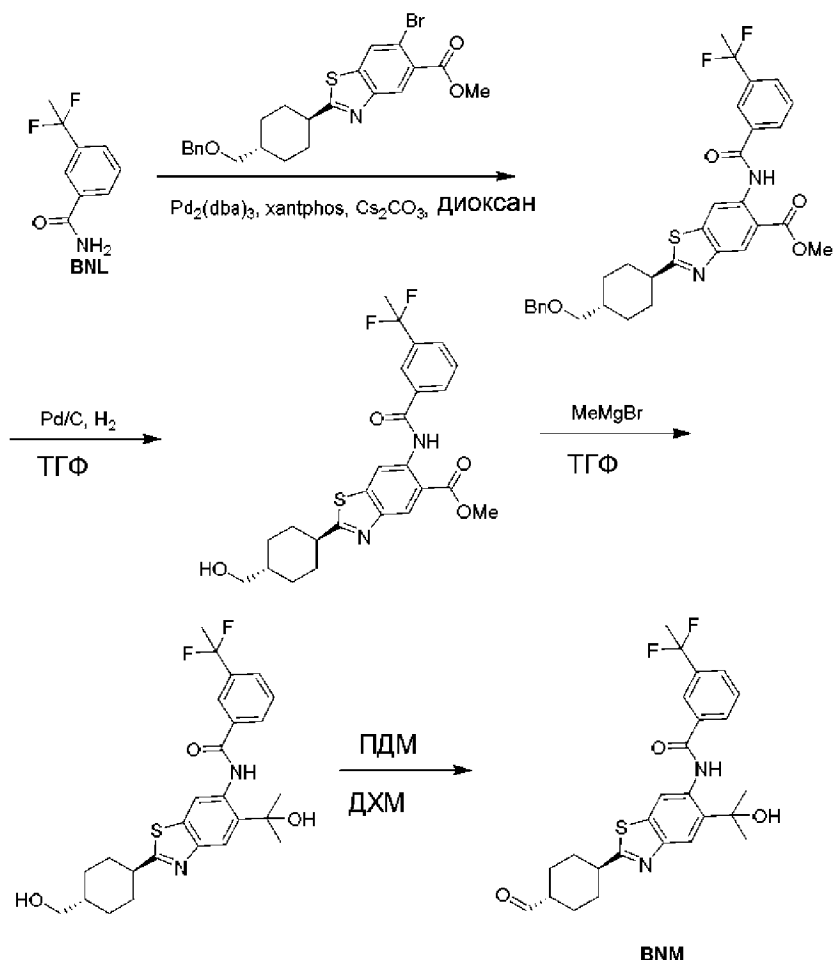
К раствору 3-ацетилбензонитрила (2,00 г, 13,78 ммоль, регистрационный № CAS: 6136-68-1) в ДХМ (40 мл) добавляли ДАТС (15,5 г, 96,4 ммоль) и смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь медленно выливали в смесь лед/10% водный раствор K₂CO₃ (300 мл). Затем смесь подвергали распределению и водную фазу экстрагировали этилацетатом

(3×120 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (40 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 50:1 - 10:1) и получали
5
искомое соединение (1,48 г, выход 64%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,78-7,64 (m, 1H), 2,00 (t, J=19,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 167,2 (M+H)⁺.

Стадия 2 - 3-(1,1-Дифторэтил)бензамид

К смеси 3-(1,1-дифторэтил)бензонитрила (1,38 г, 8,26 ммоль) и K₂CO₃ (1,14 г, 8,26 ммоль) в ДМСО (18 мл) при 25°C медленно добавляли H₂O₂ (1,87 г, 16,5
10 ммоль, 30% раствор). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (15 мл). Затем смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали
15
искомое соединение (1,50 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,54 (s, 4H), 1,99 (t, J=18,8 Гц, 3H).

3-(1,1-Дифторэтил)-N-[2-(4-формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]бензамид (промежуточный продукт BNM)



Стадия 1 - Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[[3-(1,1-дифторэтил)бензоил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору 3-(1,1-дифторэтил)бензамида (70,2 мг, 379 мкмоль, промежуточный продукт BNL), метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (150 мг, 316 мкмоль, синтезировали путем проведения стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта BAW) в диоксане (3,5 мл) при 25°C добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28,9 мг, 31,6 мкмоль), Xantphos (36,6 мг, 63,24 мкмоль), Cs_2CO_3 (103 мг, 316 мкмоль). Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 16 ч. После завершения после охлаждения до 25°C, смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ЭА (30 мл). Фильтрат и промывочные растворы объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20:1 - 5:1) и получали искомое соединение (170 мг, выход 93%) в виде белого

твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,79-7,68 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,10 ($J=3,6, 11,9$ Гц, 1H), 2,19 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 2,05 (t, $J=19,2$ Гц, 3H), 1,91 (dd, $J=2,4, 13,2$ Гц, 2H), 1,70-1,68 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 2H).

Стадия 2 - Метил-6-[[3-(1,1-дифторэтил)бензоил]амино]-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[[3-(1,1-дифторэтил)бензоил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (200 мг, 345 мкмоль) в ТГФ (4 мл) при 25°C добавляли HCl (2 М, 345 мкл) и Pd/C (200 мг, 10 мас.%). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ЭА (60 мл). Фильтрат и промывочные растворы объединяли и концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (150 мг, выход 89%) в виде светло-желтого твёрдого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 489,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3 - 3-(1,1-Дифторэтил)-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]бензамид

К раствору метил-6-[[3-(1,1-дифторэтил)бензоил]амино]-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (200 мг, 409 мкмоль) в ТГФ (12 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 М, 1,36 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл). Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×25 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20:1 - 1:1) и получали искомое соединение (150 мг, выход 75%) в виде светло-коричневого твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,11 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 3,55 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,33-2,31

(m, 3H), 2,05 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,82 (s, 6H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,69 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 1,20 (dd, $J=2,8, 13,6$ Гц, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 489,2 (M+H)⁺.

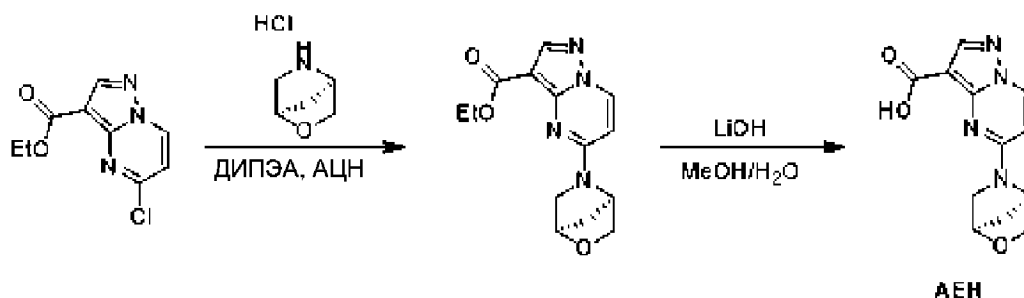
Стадия 4 - 3-(1,1-Дифторэтил)-N-[2-(4-формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-
1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]бензамид

К раствору 3-(1,1-дифторэтил)-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]бензамида (35,0 мг, 71,6 мкмоль) в ДХМ (2 мл) при 25°C добавляли ПДМ (45,5 мг, 107 мкмоль). Смесь

перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию

останавливали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ (1 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 мл). Смесь разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали
искомое соединение (30,0 мг, выход 86%) в виде светло-желтого твердого
вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 487,2 (M+H)⁺.

5-[(1R,4R)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиразоло[1,5-
а]пиримидин-3-карбоновая кислота (промежуточный продукт АЕН)



Стадия 1 - Этил-5-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-
ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат

К раствору этил-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (200 мг, 886 мкмоль, регистрационный № CAS: 1224944-77-7) и (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (144 мг, 1,06 ммоль, соль с HCl, регистрационный № CAS: 661470-56-0) в АЦН (5,00 мл) добавляли ДИПЭА (343 мг, 2,66 ммоль).

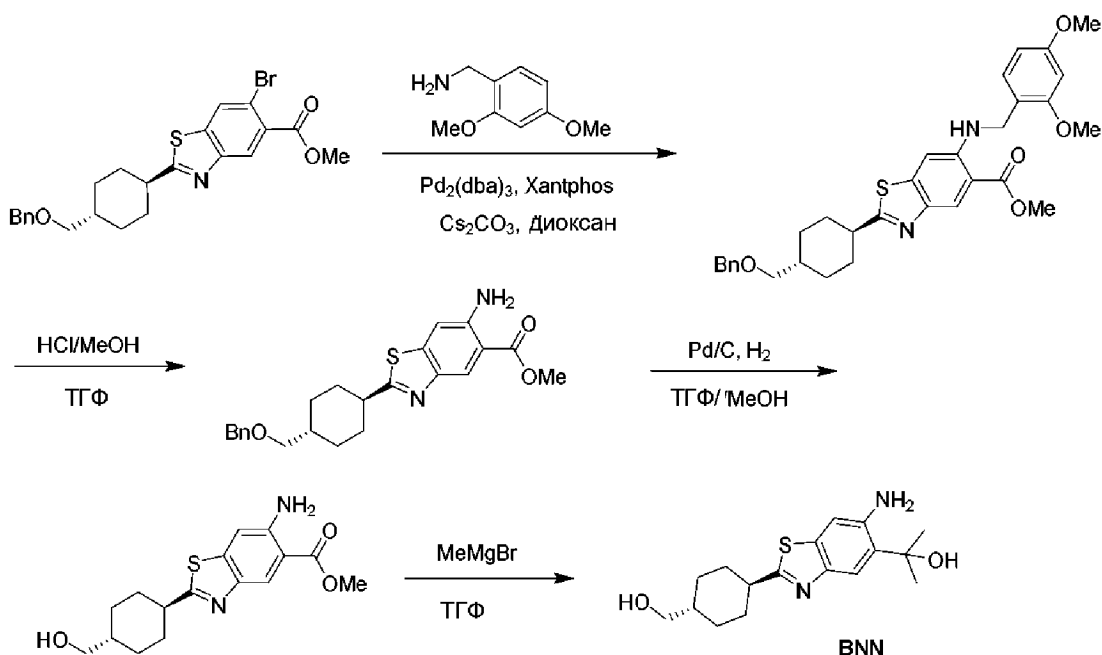
Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме

и получали искомое соединение (180 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,38-8,18 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,34 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,06-3,87 (m, 2H), 3,75-3,38 (m, 2H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,38 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

5 Стадия 2 - 5-[(1R,4R)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

К раствору этил-5-[(1R, 4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (150 мг, 520 мкмоль) в MeOH (10,0 мл) и H_2O (2,00 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (43,6 мг, 1,04 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали водой (1 мл), и концентрировали в вакууме для удаления MeOH. Затем смесь подкисляли с помощью HCl (1 н. раствор) до обеспечения pH=5. Водную фазу экстрагировали с помощью ЭА (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (135 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,31-9,30 (m, 1H), 8,32 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,44-6,12 (m, 1H), 5,29-4,58 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,77-3,49 (m, 2H), 2,20-1,97 (m, 2H).

2-[6-Амино-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-ил]пропан-2-ол (промежуточный продукт BNN)



Стадия 1 - Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (3,00 г, 6,32 ммоль, синтезировали путем проведения 5 стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта ВAW) в диоксане (20 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (579 мг, 632 мкмоль), Xantphos (731 мг, 1,26 ммоль), Cs_2CO_3 (4,12 г, 12,6 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамин (1,27 г, 7,59 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью 10 колоночной хроматографии (SiO_2 , ПЭ:ЭА = от 5:1 до 0:1) и получали искомое соединение (3,2 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 7,97 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,30-7,20 (m, 4H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,42 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,35 (dd, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,31 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,26 (d, $J=6,4$ Гц, 15 2H), 2,87 (tt, $J=3,6, 12,0$ Гц, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,60-1,47 (m, 3H), 1,15-1,02 (m, 2H).

Стадия 2 - Метил-6-амино-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К смеси метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (3,60 г, 6,42 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли смесь HCl/MeOH (4 М, 3,21 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,90 г, выход 72%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,36 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,98 (tt, $J=3,6, 12,0$ 25 Гц, 1H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,73-1,55 (m, 3H), 1,24-1,14 (m, 2H).

Стадия 3 - Метил-6-амино-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К смеси метил-6-амино-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (1,70 г, 4,17 ммоль) в ТГФ (15 мл) и MeOH (15 мл) в атмосфере N_2 добавляли Pd/C (100 мг, 10 мас.%), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (100 мг, 10 мас.%) и HCl (12 М, 345 мкл). Затем смесь трижды продували с помощью H_2 и

перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 12 ч.

После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ПЭ:ЭА = от 5:1 до 0:1) и получали искомое соединение (850 мг, выход 64%) в виде

5 коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 4,44 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,26 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,86 (dd, J=2,4, 13,2 Гц, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,12-1,02 (m, 2H).

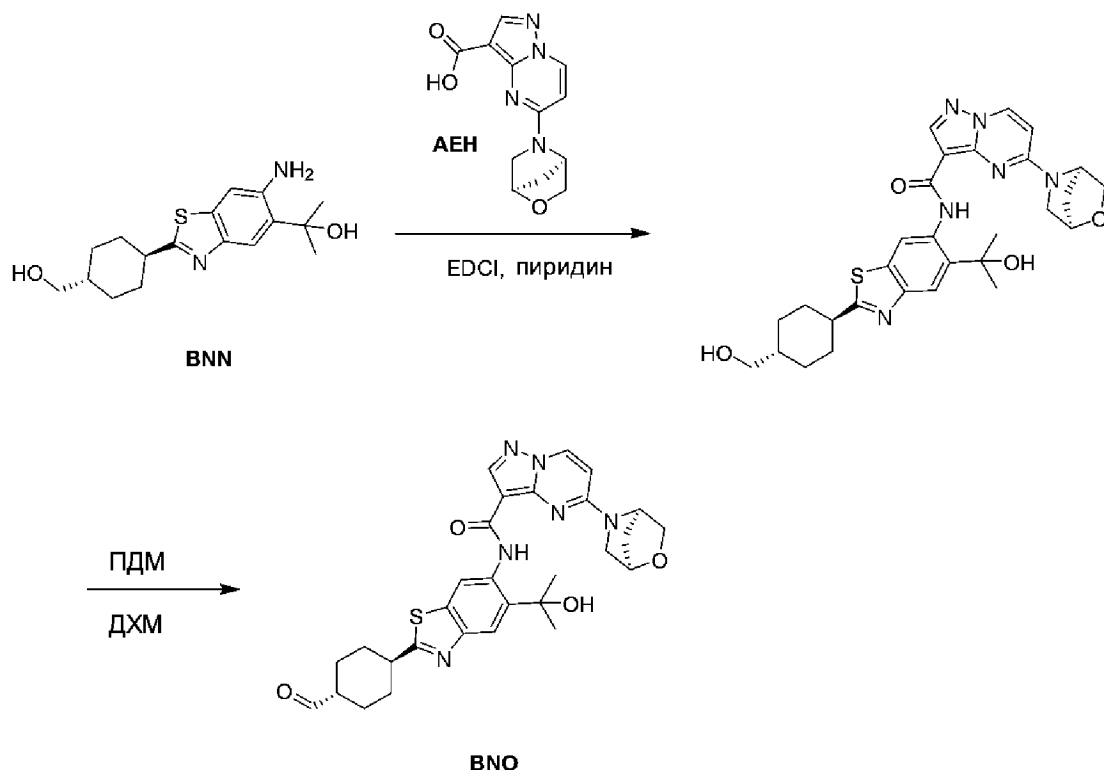
10 Стадия 4 - 2-[6-Амино-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-ил]пропан-2-ол

К смеси метил-6-амино-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (600 мг, 1,87 ммоль) и ТГФ (5,0 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 M, 3,12 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали водой (60 мл) и водную фазу экстрагировали

15 этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 3:1 до 0:1) и получали

20 искомое соединение (490 мг, выход 73%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,55 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,44 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,26 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,94-2,86 (m 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 1H), 1,12-1,01 (m, 2H).

N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-5-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксаимид (промежуточный продукт BNO)



5 Стадия 1 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-5-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксаимид

10 К смеси 2-[6-амино-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-ил]пропан-2-ола (65,0 мг, 203 мкмоль, промежуточный продукт BNN) и 5-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (58,1 мг, 223 мкмоль, промежуточный продукт AEH) в пиридине (5,0 мл) добавляли EDCI (46,7 мг, 243 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. После завершения реакцию останавливали водой (1,0 мл) и смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (55,0 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,73-10,51 (m, 1H), 8,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,48-8,21 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 6,86-6,38 (m, 1H), 5,76-4,99 (m, 2H), 4,78-4,62 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,86-3,67 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,28

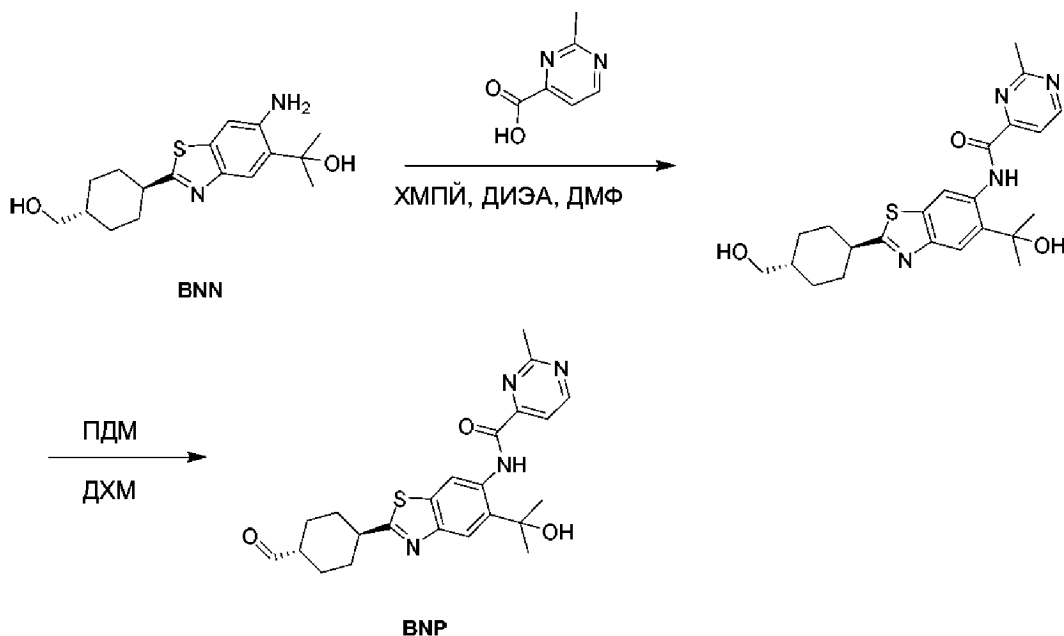
(s, 2H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 4H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,18-1,05 (m, 2H).

Стадия 2 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-5-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-

5 ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

К смеси N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-5-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (35,0 мг, 62,2 мкмоль) в ДХМ (3,0 мл) при 0°C добавляли NaHCO₃ (26,1 мг, 311 мкмоль) и ПДМ (29,0 мг, 68,4 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь выливали в воду (30 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (34,0 мг, выход 97%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 561,4 (M+H)⁺.

N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиримидин-4-карбоксамид (промежуточный продукт BNP)



Стадия 1 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиримидин-4-карбоксамид

К смеси 2-[6-амино-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-ил]пропан-2-ола (110 мг, 343 мкмоль, промежуточный продукт BNN) в ДМФ (5

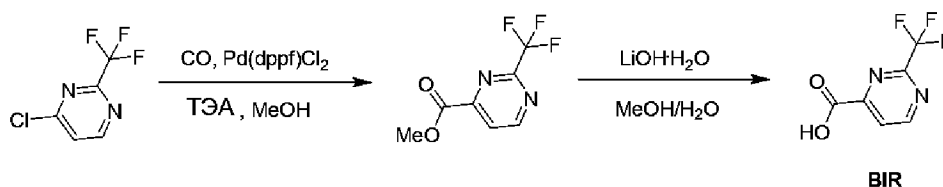
мл) добавляли ДИЭА (133 мг, 1,03 ммоль) и ХМПЙ (2-хлор-1-метилпиридинийодид, 105 мг, 412 мкмоль, регистрационный № CAS: 45528-84-5). Затем добавляли 2-метилпиримидин-4-карбоновую кислоту (42,7 мг, 309 мкмоль, регистрационный № CAS: 13627-49-1) и реакционную смесь

5 перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (105 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,77 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,03 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,97 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,28 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,61 (s, 4H), 1,42 (d, J=2,8 Гц, 1H), 1,16-1,05 (m, 2H).

Стадия 2 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиримидин-4-карбоксамид

15 К смеси N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиримидин-4-карбоксамида (25,0 мг, 56,7 мкмоль) и ДХМ (10 мл) добавляли NaHCO₃ (23,8 мг, 284 мкмоль) и ПДМ (28,9 мг, 68,1 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ (5 мл), смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 60 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2x50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (24,0 мг, выход 96%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 439,3 (M+H)⁺.

25 2-(Трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота (промежуточный продукт BIR)



Стадия 1 - Метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат

30 К раствору 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидина (100 мг, 547 мкмоль, регистрационный № CAS: 1514-96-1) в MeOH (3 мл) в атмосфере N₂ добавляли

Pd(dppf)Cl_2 (40,1 мг, 54,8 мкмоль) и ТЭА (166 мг, 1,64 ммоль, 228 мкл).

Суспензию дегазировали и 3 раза продували с помощью СО. Смесь перемешивали в атмосфере СО (50 фунт-сила/дюйм².) при 80°C в течение 16 ч.

После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали

5 в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 0/1 до 10/1, ПЭ:ЭА = 5:1, $R_f = 0,24$) и получали искомое соединение (100 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 -d) δ 9,17 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,08 (s, 3H).

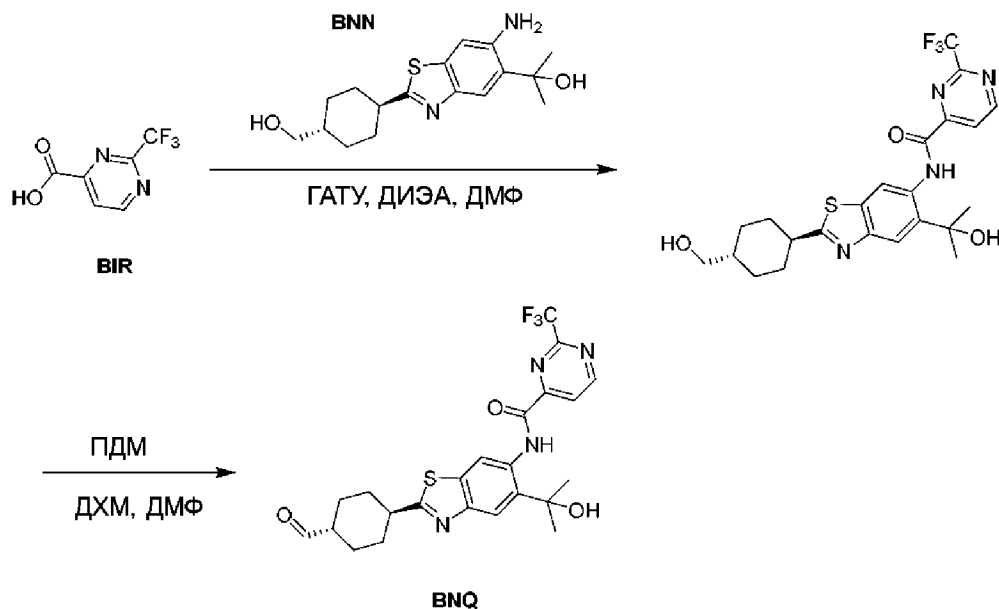
10 Стадия 2 - 2-(Трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота

К раствору метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (70,0 мг, 339 мкмоль) в MeOH (4,00 мл) и H_2O (0,40 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (42,7 мг, 1,02 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме для удаления MeOH, затем

15 подкисляли путем добавления 1 н. раствора HCl до обеспечения pH=3-4, затем экстрагировали с помощью ЭА (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (45,0 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,29 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=4,8$ Гц, 1H).

20

N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксамид (промежуточный продукт BNQ)

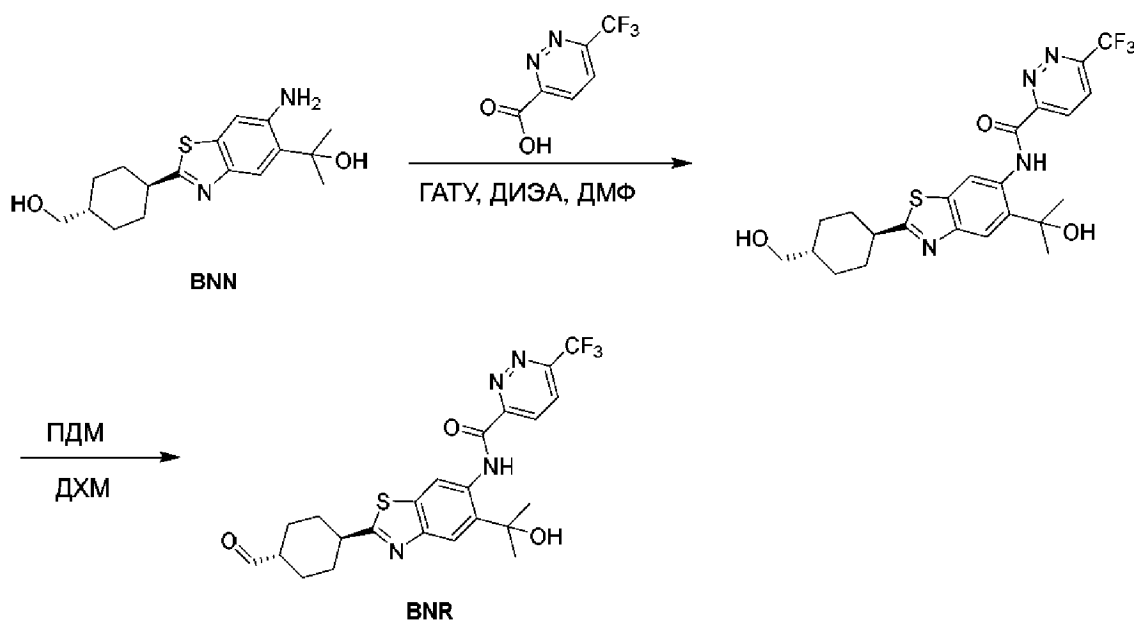


- 5 Стадия 1 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксамид
- К раствору 2-[6-амино-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-ил]пропан-2-ола (100 мг, 312 мкмоль, промежуточный продукт BNN), 2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (54 мг, 280 мкмоль, промежуточный продукт BIR) в ДМФ (1,5 мл) добавляли ДИЭА (80,6 мг, 624 мкмоль) и ГАТУ (178 мг, 468 мкмоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с использованием флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: МК) и получали искомое
- 10 соединение в виде светло-желтого твердого вещества (80 мг, выход 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,28 (d, J=3,2 Гц, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,35 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,57-4,34 (m, 1H), 3,27 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,17 (d, J=10,4 Гц, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,58 (d, J=3,2 Гц, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,48-1,39 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 1H), 1,16-1,03 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 495,2 (M+H)⁺.
- 15
- 20

Стадия 2 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксаимид

К раствору N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксамида (50 мг, 101 мкмоль) в ДХМ (3 мл) и ДМФ (0,5 мл) при 25 °С добавляли ПДМ (64,3 мг, 151 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью Na₂S₂O₃ (0,5 мл) и NaHCO₃ (3 мл). Остаток разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (40 мл×3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (48 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 493,2 (M+H)⁺.

N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридазин-3-карбоксаимид (промежуточный продукт BNR)



15

Стадия 1 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридазин-3-карбоксаимид

К раствору 2-[6-амино-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-ил]пропан-2-ола (100 мг, 312 мкмоль, промежуточный продукт BNN), 6-(трифторметил)пиридазин-3-карбоновой кислоты (59,9 мг, 312 мкмоль, регистрационный № CAS: 1192155-05-7) и ДИЭА (80,6 мг, 624 мкмоль) в ДМФ (1 мл) добавляли ГАТУ (177 мг, 468 мкмоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь

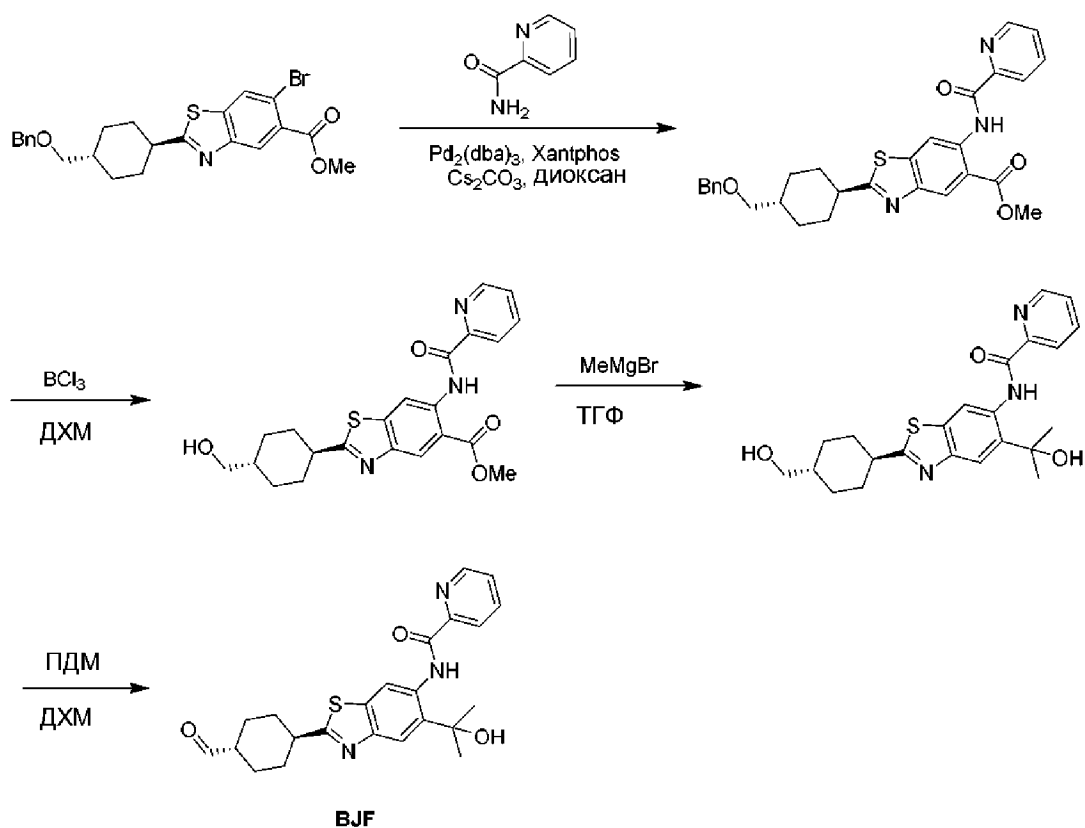
20

перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с использованием обращенной фазы (0,1% МК) и получали искомое соединение (110 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,67-8,61 (m, 1H), 8,54 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,46 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,28 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,11 (m, 2H).

Стадия 2 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридазин-3-карбоксамид

К раствору N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол -6-ил]-6-(трифторметил)пиридазин-3-карбоксамида (90 мг, 181 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ПДМ (108 мг, 254 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ (1 мл), затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ до обеспечения pH=7~8. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (2×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (80,0 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,68-8,60 (m, 1H), 8,54 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 8H), 1,45-1,37 (m, 2H).

N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BJF)



Стадия 1 - Метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-(пиридин-2-карбониламино)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-бром-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (1,00 г, 2,11 ммоль, синтезировали путем проведения стадий 1-3 синтеза промежуточного продукта BAW) и пиридин-2-карбоксамида (283 мг, 2,32 ммоль, регистрационный № CAS: 1452-77-3) в диоксане (10 мл) при 25°C добавляли Cs₂CO₃ (1,37 г, 4,22 ммоль), Xantphos (243 мг, 421 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (193 мг, 210 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 80°C в течение 48 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20:1 до 3:1) и получали искомое соединение (750 мг, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 516,1 (M+H)⁺.

Стадия 2 - Метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-(пиридин-2-карбониламино)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат

К раствору метил-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-(пиридин-2-карбониламино)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (400 мг, 775 мкмоль) в ДХМ (15 мл) при 25°C добавляли BCl_3 (1 М, 1,55 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. После завершения к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (3 мл), затем смесь разбавляли с помощью H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 1:1) и получали искомое соединение (230 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,19 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,81 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,55 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,27-1,14 (m, 2H).

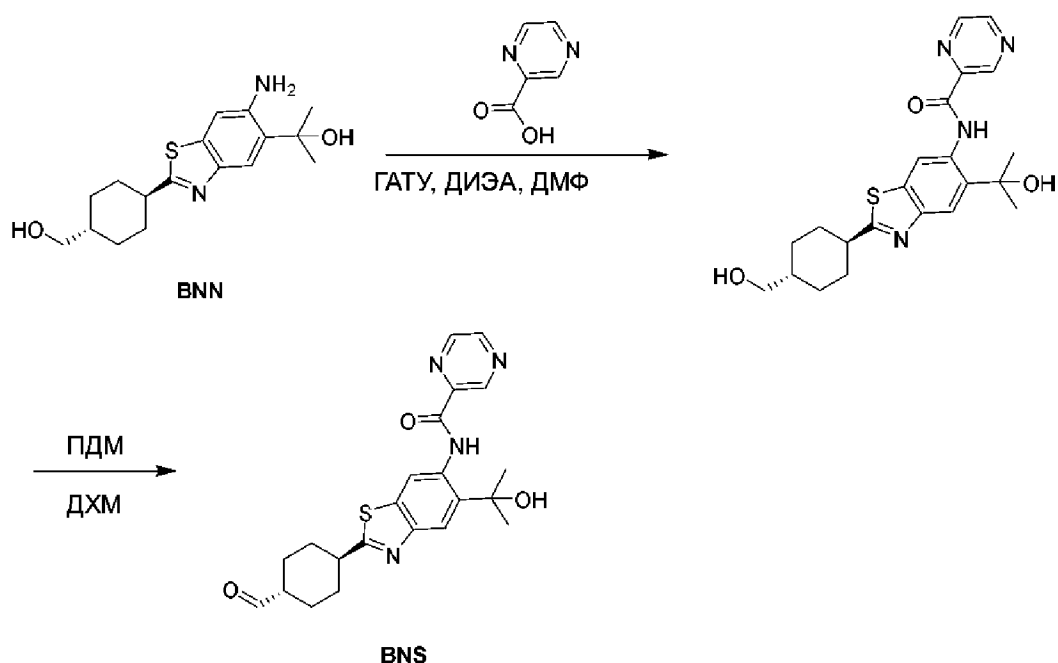
Стадия 3 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамид

К раствору метил-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-(пиридин-2-карбониламино)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (230 мг, 540 мкмоль) в ТГФ (6 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (3 М, 1,08 мл). Смесь перемешивали при 0-25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию при 0°C останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl (3 мл), смесь разбавляли с помощью H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием обращенной фазы (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (125 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,52 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,75-8,70 (m, 1H), 8,21 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,45 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,16-1,05 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 426,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 4 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамид

К раствору N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамида (125 мг, 293 мкмоль) в ДХМ (1,5 мл) при 25°C добавляли ПДМ (161 мг, 381 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (1 мл), затем смесь разбавляли с помощью H_2O (15 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (120 мг, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 406,2 (M-17)⁺.

N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пирозин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BNS)



15

Стадия 1 - N-[2-[4-(Гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пирозин-2-карбоксамид

К раствору 2-[6-амино-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3-бензотиазол-5-ил]пропан-2-ола (150 мг, 468 мкмоль, промежуточный продукт BNN) и пирозин-2-карбоновой кислоты (52,3 мг, 421 мкмоль, CAS #98-97-5) в ДМФ (5 мл) добавляли ГАТУ (267 мг, 702 мкмоль) и ДИЭА (121 мг, 936 мкмоль) и смесь

20

перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с использованием флэш-

хроматографии с обращенной фазой (условия: МК) и получали искомое

соединение (138 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400

5 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,54 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,94 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,81 (dd, J=1,6, 2,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,45 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,27 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,04 (tt, J=3,6, 12,0 Гц, 1H), 2,21-2,13 (m, 2H), 1,88 (dd, J=2,8, 13,6 Гц, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 1H), 1,17-1,03 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 427,2 (M+H)⁺.

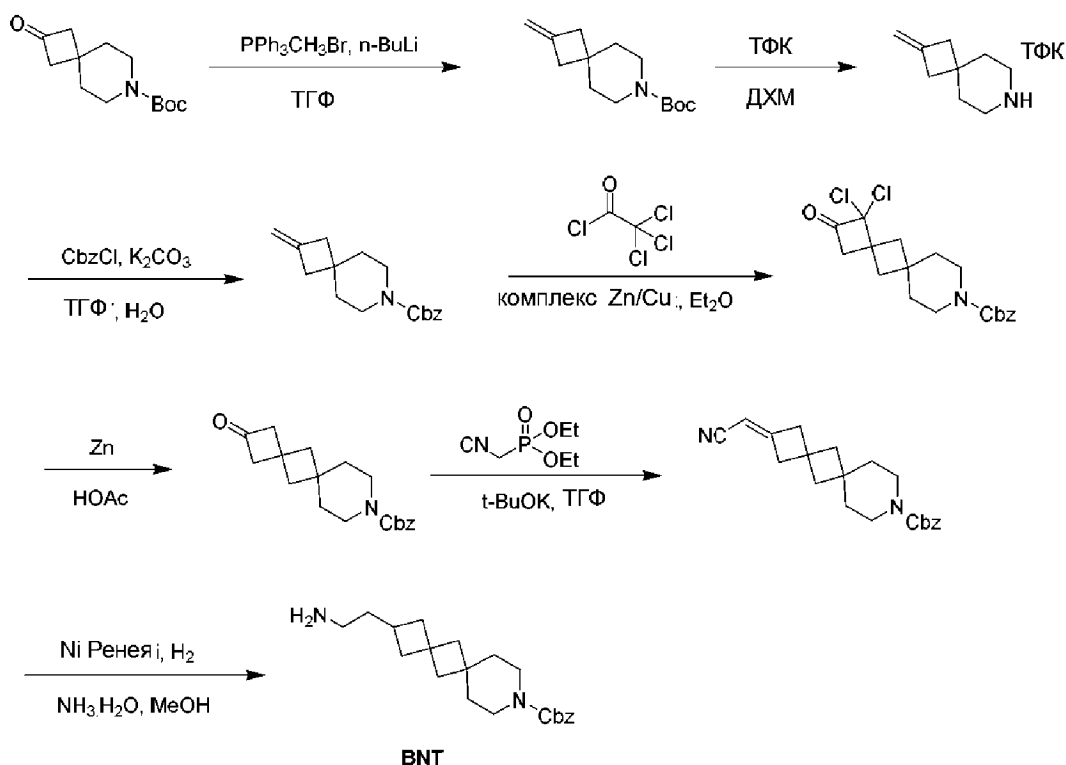
10 Стадия 2 - N-[2-(4-Формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиразин-2-карбоксамид

К раствору N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол- 6-ил]пиразин-2-карбоксамида (128 мг, 300 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и ДМФ (0,5 мл) добавляли ПДМ (191 мг, 450 мкмоль) и смесь

15 перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ (2 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 мл). Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали

20 искомое соединение (110 мг, выход 86%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,54 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,08-9,03 (m, 1H), 8,93 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,81 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 3,69 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,58-1,46 (m, 1H),
25 1,32-1,20 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 425,2 (M+H)⁺.

Бензил-2-(2-аминоэтил)-9-азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-карбоксилат
(промежуточный продукт BNT)



Стадия 1 - трет-Бутил-2-метилден-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

- 5 К раствору метил(трифенил)фосфонийбромида (19,4 г, 54,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C по каплям добавляли t-BuOK (7,03 г, 62,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем при 0°C добавляли раствор трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (10,0 г, 41,7 ммоль, регистрационный № CAS: 203661-69-2) в ТГФ (30 мл). Затем реакционную смесь
- 10 нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×90 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на
- 15 силикагеле (ПЭ:ЭА = 80:1) и получали искомое соединение (8,40 г, выход 84%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,83 (d, J=2,0 Гц, 2H), 3,39-3,25 (m, 4H), 2,43 (d, J=1,2 Гц, 4H), 1,59-1,52 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 2 - 2-Метилен-7-азаспиро[3.5]нонан

К раствору трет-бутил-2-метилен-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (8,80 г, 37,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФК (30,8 г, 270 ммоль, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 0,5 ч. После завершения
5 реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (9,00 г, выход 96%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (br s, 2H), 4,97-4,89 (m, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,54 (t, J=2,4 Гц, 4H), 1,97-1,86 (m, 4H).

Стадия 3 - Бензил-2-метилен-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

10 К раствору 2-метилен-7-азаспиро[3.5]нонана (9,00 г, 35,8 ммоль, соль с ТФК) and K₂CO₃ (9,90 г, 71,6 ммоль) в смеси растворителей, содержащей ТГФ (60 мл) и H₂O (20 мл), добавляли CbzCl (7,94 г, 46,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×80 мл).
15 Объединенные органические слои промывали рассолом (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 60:1) и получали искомое соединение (8,40 г, выход 86%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,84 (q, J=2,4 Гц, 2H), 3,48-3,36 (m, 4H), 2,44 (t, J=2,4 Гц,
20 4H), 1,63-1,55 (m, 4H).

Стадия 4 - Бензил-3,3-дихлор-2-оксо-9-азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-карбоксилат

К раствору бензил-2-метилен-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,00 г, 14,7 ммоль) в Et₂O (60 мл) добавляли Zn-Cu (8,00 г, 14,7 ммоль,
25 регистрационный № CAS: 53801-63-1). Затем при 15°C по каплям добавляли 2,2,2-трихлорацетилхлорид (8,04 г, 44,2 ммоль, регистрационный № CAS: 76-02-8) в Et₂O (60 мл) и реакционную смесь перемешивали при 15- 30°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (100 мл) и фильтровали. Органические слои промывали рассолом (50 мл),
30 сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 12:1) и получали искомое соединение (4,00 г, выход 56%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 7,39-7,32 (m, 5H), 5,16-5,12 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 4H).

Стадия 5 - Бензил-2-оксо-9-азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-карбоксилат

К раствору бензил-3,3-дихлор-2-оксо-9-азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-карбоксилата (4,60 г, 12,03 ммоль) в AcOH (30 мл) при 10°C добавляли Zn (3,15 г, 48,1 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (100 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью ЭА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×50 мл), рассолом (2×50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1) и получали искомое соединение (2,00 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,30 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,47-3,39 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,12 (s, 4H), 1,60-1,55 (m, 4H).

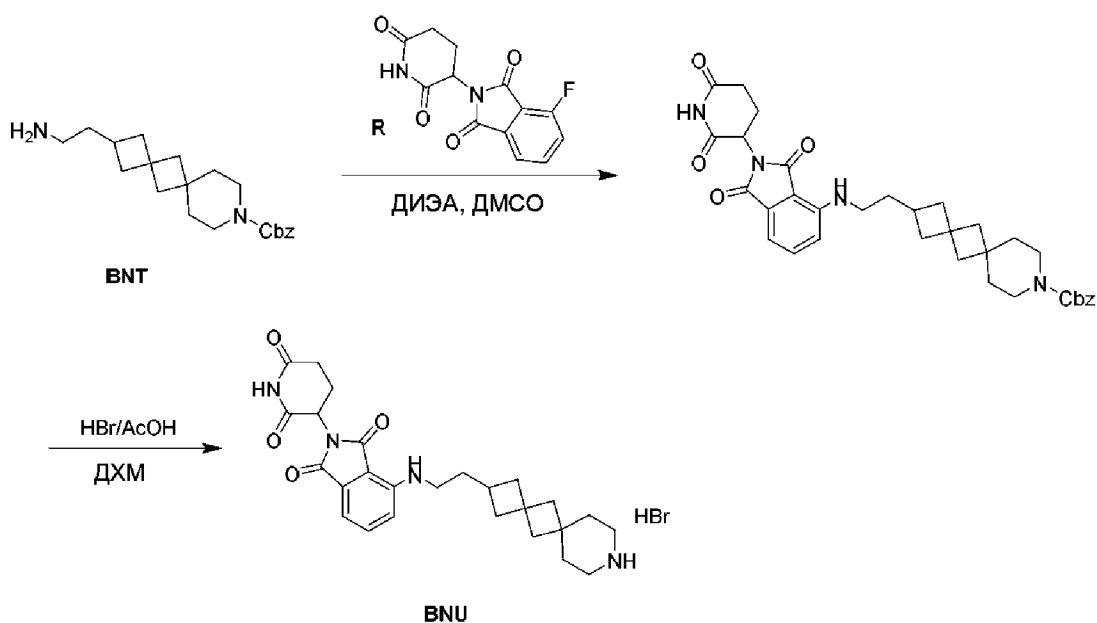
Стадия 6 - Бензил-2-(цианометилен)-9-азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-карбоксилат

К раствору 2-диэтоксифосфорилацетонитрила (1,47 г, 8,30 ммоль) (регистрационный № CAS: 2537-48-6) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли $t\text{-BuOK}$ (1,07 г, 9,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли бензил-2-оксо-9-азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-карбоксилат (2,00 г, 6,38 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1) и получали искомое соединение (1,85 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,40-7,29 (m, 5H), 5,15-5,11 (m, 3H), 3,45-3,36 (m, 4H), 2,98 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 2,87 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,56-1,45 (m, 4H).

Стадия 7 - Бензил-2-(2-аминоэтил)-9-азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-карбоксилат

К раствору бензил-2-(2-аминоэтил)-9-азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-карбоксилата (2,00 г, 5,94 ммоль) и NH₃·H₂O (2,73 г, 21,8 ммоль, 3 мл, 28% раствор) в MeOH (30 мл) добавляли Ni Ренея (254 мг, 2,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,80 г, выход 88%) в виде синего масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,40-7,26 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 4H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,17-2,00 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,81-1,44 (m, 6H), 1,43-1,33 (m, 4H).

4-[2-(9-Азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-2-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточный продукт BNU)



Стадия 1 - Бензил-2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-9-азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-карбоксилат

К раствору бензил-2-(2-аминоэтил)-9-азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-карбоксилата (400 мг, 1,17 ммоль, промежуточный продукт BNT) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (322 мг, 1,17 ммоль, промежуточный продукт R) в DMSO (5 мл) добавляли DIEA (301 мг, 2,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После

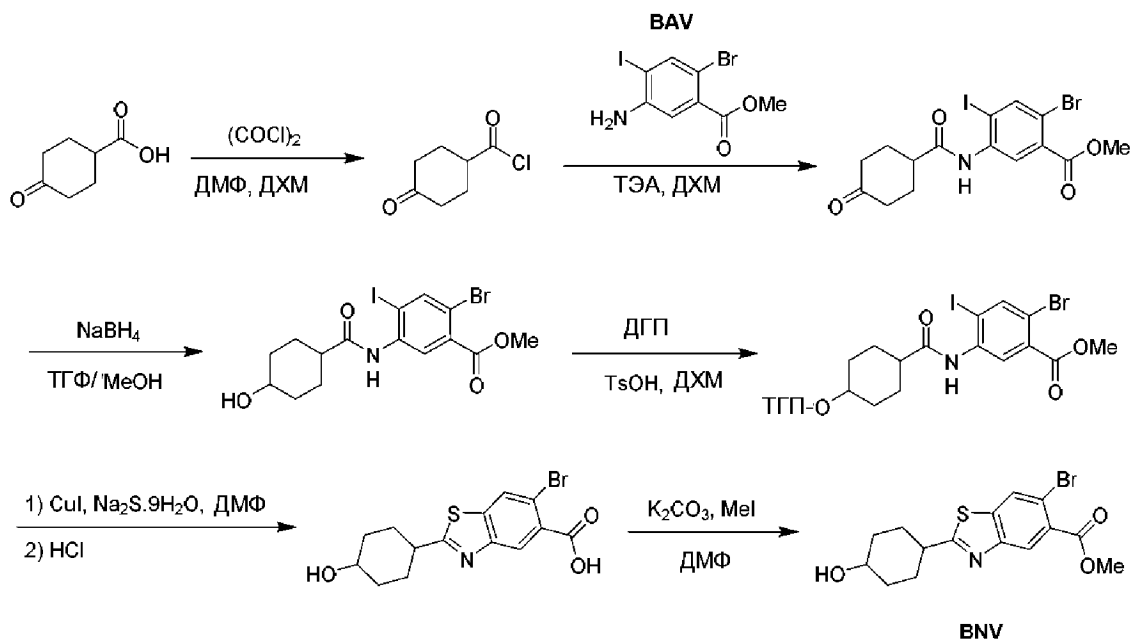
завершения реакцию смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Остаток очищали с использованием обращенной фазы (0,1% МК) и получали
5 искомое соединение (370 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 7,57 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,50-6,40 (m, 1H), 5,09-4,99 (m, 3H), 3,28 (s, 4H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,96-2,81 (s, 1H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,23-1,98 (m, 4H), 1,86 (s, 2H), 1,74 (s, 2H), 1,71-1,59 (m, 4H), 1,46-1,34 (m, 4H).

10 Стадия 2 - 4-[2-(9-Азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-2-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору бензил-2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-9-азадиспиро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-9-карбоксилата (350 мг, 584 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь НВг/АсОН (5
15 мл, 33% раствор) и реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток растворяли в смеси АЦН/H₂O = 3/1 (30 мл) и лиофилизировали и получали искомое соединение (310 мг, выход 97%, соль с НВг) в виде желтого
20 твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,28 (br s, 2H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=8,0, 14,0 Гц, 2H), 6,68-6,20 (m, 1H), 5,04 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,19 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,99-2,82 (m, 5H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,23-1,97 (m, 4H), 1,92-1,89 (m, 3H), 1,79 (s, 2H), 1,73 -1,66 (m, 2H), 1,65 -1,63 (m, 1H), 1,62-1,57 (m, 4H).

Метил-6-бром-2-(4-гидроциклогексил)бензо[d]тиазол-5-карбоксилат
(промежуточный продукт BNV)



Стадия 1 - 4-Оксоциклогексанкарбонилхлорид

- 5 К раствору 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (4 г, 28,1 ммоль, регистрационный № CAS: 874-61-3) в ДХМ (20 мл) добавляли $(\text{COCl})_2$ (5,36 г, 42,2 ммоль, 3,69 мл) и ДМФ (411 мг, 5,63 ммоль, 433 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (4,5 г, выход 99%) в виде желтого
- 10 масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2 - Метил-2-бром-4-йод-5-(4-оксоциклогексанкарбоксамидо)бензоат

- К раствору метил-5-амино-2-бром-4-йодбензоата (9,97 г, 28,0 ммоль, промежуточный продукт BAV) и ТЭА (8,51 г, 84,0 ммоль, 11,7 мл) в ДХМ (50 мл) добавляли 4-оксоциклогексанкарбонилхлорид (4,50 г, 28,0 ммоль) и смесь
- 15 перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью ДХМ (100 мл) и промывали насыщенным рассолом (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = от 10:1 до 5:1) и получали искомое соединение (4,00 г, выход 30%) в виде белого
- 20 твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 2H).

Стадия 3 - Метил-2-бром-5-(4-гидроксициклогексанкарбоксамидо)-4-йодбензоат

К раствору метил-2-бром-4-йод-5-[(4-оксоциклогексанкарбонил)амино]бензоата (3,20 г, 6,67 ммоль) в ТГФ (50 мл) и МеОН (10 мл) при 0°C порциями добавляли NaBH₄ (252 мг, 6,67 ммоль). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали водой (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,00 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (d, J=12,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78-3,65 (m, 1H), 2,47-2,25 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,45-1,32 (m, 2H).

Стадия 4 - Метил-2-бром-4-йод-5-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклогексанкарбоксамидо) бензоат

К раствору метил-2-бром-5-[(4-гидроксициклогексанкарбонил)амино]-4-йодбензоата (2,00 г, 4,15 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли TsOH (71,4 мг, 414 мкмоль) и ДГП (523 мг, 6,22 ммоль, 569 мкл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью ДХМ (100 мл) и промывали водой (2×200 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = от 10/1 до 5/1) и получали искомое соединение (1,24 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,79-8,68 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,93-3,91 (m, 3H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 1H), 2,16-1,93 (m, 4H), 1,92-1,80 (m, 3H), 1,68-1,49 (m, 7H), 1,48-1,24 (m, 1H).

Стадия 5 - 6-Бром-2-(4-гидроксициклогексил)бензо[d]тиазол-5-карбоновая кислота

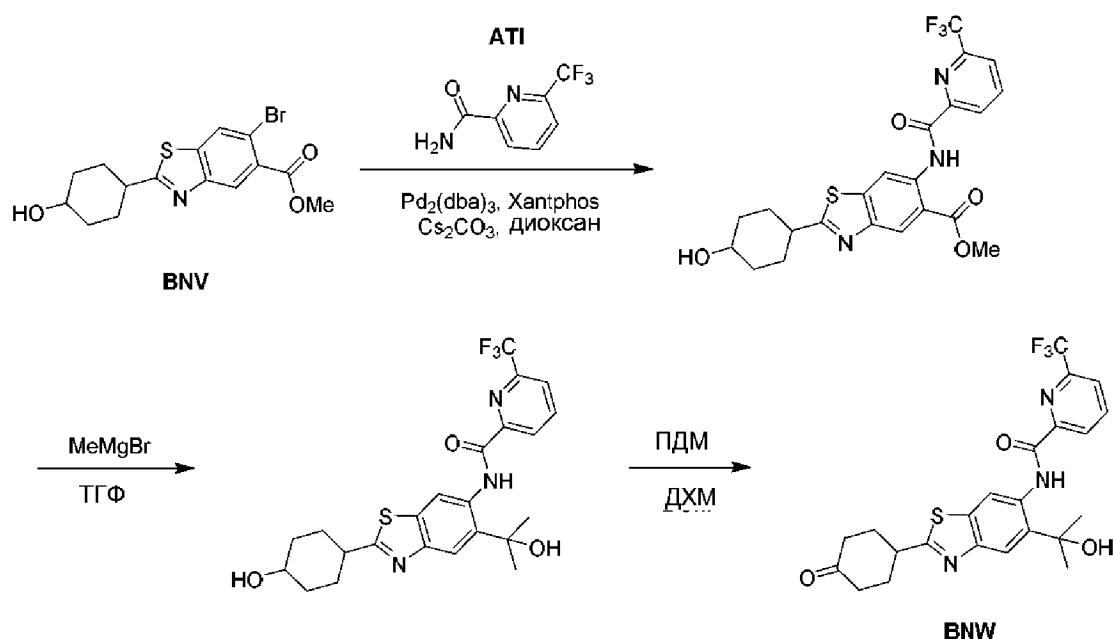
К раствору метил-2-бром-4-йод-5-[(4-тетрагидропиран-2-илокси)циклогексанкарбонил)амино]бензоата (1,24 г, 2,19 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавляли CuI (83,4 мг, 438 мкмоль) и Na₂S·9H₂O (1,58 г, 6,57 ммоль). Затем смесь в атмосфере N₂ перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждали до 25°C и добавляли HCl (12 М, 1,82 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли

этилацетатом (100 мл) и промывали водой (3×100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (780 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 357,9 (M+H)⁺.

5 Стадия 6 - Метил-6-бром-2-(4-гидроксициклогексил)бензо[d]тиазол-5-карбоксилат

К раствору 6-бром-2-(4-гидроксициклогексил)-1,3-бензотиазол-5-карбоновой кислоты (780 мг, 2,19 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли K₂CO₃ (605 мг, 4,38 ммоль) и MeI (932 мг, 6,57 ммоль, 409 мкл) и смесь перемешивали при 10 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли с помощью ЭА (100 мл) и промывали водой (3×100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (0,1% МК) и получали искомое соединение (380 мг, выход 47%) в виде желтого твердого 15 вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,15 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,80-3,63 (m, 1H), 3,22-3,02 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H), 0,91-0,83 (m, 1H).

20 N-(5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(4-оксоциклогексил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамид (промежуточный продукт BNW)



Стадия 1 - 2-(4-Гидроксициклогексил)-6-(6-(трифторметил)пиколинамидо)бензо[d]тиазол-5-карбоновая кислота

Смесь метил-6-бром-2-(4-гидроксициклогексил)-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (320 мг, 864 мкмоль, промежуточный продукт BNV), 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (164 мг, 864 мкмоль, промежуточный продукт АТІ), Pd₂(dba)₃ (79,1 мг, 86,4 мкмоль), Xantphos (100 мг, 173 мкмоль) и Cs₂CO₃ (563 мг, 1,73 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 ч в атмосфере N₂. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (400 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 480,0 (M+H)⁺.

Стадия 2 - N-(2-(4-Гидроксициклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифтор метил)пиколинамид

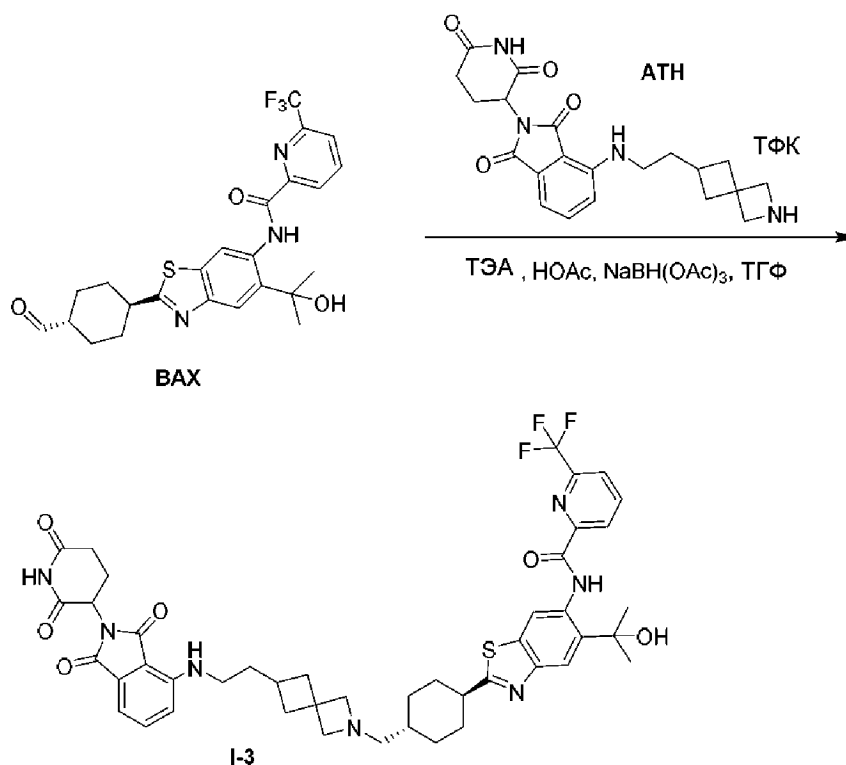
К раствору метил-2-(4-гидроксициклогексил)-6-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (300 мг, 626 мкмоль) в ТГФ (10 мл) при -10°C добавляли MeMgBr (3 М, 2,09 мл) и смесь перемешивали при -10°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали водой со льдом (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (2×100 мл). Затем смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (300 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,43 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,14 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,20-3,02 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,82 (d, J=1,6 Гц, 6H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,51-1,49 (m, 2H), 0,89-0,87 (m, 1H).

Стадия 3 - N-(5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(4-оксоциклогексил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамид

К раствору N-[2-(4-гидроксициклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (300 мг, 626 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ПДМ (398 мг, 938 мкмоль, 290 мкл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали путем добавления Na₂S₂O₃ (водный раствор, 20 мл) и NaHCO₃ (водный раствор, 20 мл). Затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл) и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = от

5/1 до 2/1) и получали искомое соединение (240 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,46 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,50 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,13 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 2,61-2,49 (m, 6H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,82 (s, 6H), 0,91-0,82 (m, 1H).

5 Пример 2 (методика 2). Синтез N-[2-[4-[[6-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил]циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I-3)



10 К раствору 4-[2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (75,8 мг, 148 мкмоль, соль с ТФК, промежуточный продукт ATH) в ТГФ (2 мл) добавляли ТЭА (15,0 мг, 148 мкмоль), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли HOAc (8,92 мг, 148 мкмоль) и N-[2-(4-формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (73,0 мг, 148 мкмоль, промежуточный продукт BAX) и смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин, затем к смеси при 0°C добавляли NaBH(OAc)₃ (62,9 мг, 297 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 0-25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью H₂O (1

20 мл) и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью

препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150×25×10 мкм;

подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; В, %: 31%-58%, 9 мин) и получали

искомое соединение (59,1 мг, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,54 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,49-8,44 (m,

1H), 8,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (t, J=8,0 Гц,

1H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,05 (dd, J=5,6, 12,8 Гц,

1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H),

2,63-2,56 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 3H), 2,06-1,99 (m,

1H), 1,88-1,77 (m, 4H), 1,68-1,61 (m, 8H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 1H),

1,15-1,02 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 872,2 (M+H)⁺.

Таблица 4: Соединения, синтезированные по методике 2 путем

восстановительного аминирования различных промежуточных аминов и

альдегидов

I-№	Промежу- точный амин	Промежу- точный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H) ⁺	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-4	AML	ВСК	873,2	12,36 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,48-8,40 (m, 1H), 8,36 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,20-8,11 (m, 1H), 7,64-7,51 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,06 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,44 (d, J=6,4 Гц, 1H), 5,97-5,92 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,30 (s, 4H), 3,14 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,81 (d, J=10,8 Гц, 3H), 1,70-1,61 (m, 4H), 1,60-1,54 (m, 8H), 1,23-1,10 (m, 2H)
I-5	АТС	ВАХ	900,3	12,55 (s, 1H), 11,23-10,99 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,51-8,45 (m, 1H), 8,39 (t, J=7,6 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,14-6,99 (m, 2H), 6,48 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,14-6,03 (m, 1H), 5,06 (dd, J=5,6, 13,2 Гц, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,23 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,31-2,13 (m, 6H), 2,11-2,00 (m, 3H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,69 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,61-1,53 (m, 4H), 1,47 (t, J=5,2 Гц, 2H), 1,43-1,36 (m, 2H), 1,11-0,97 (m, 2H)
I-11	AUK		854,5	11,09 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,36-8,26 (m, 2H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,62-6,50 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,23, 12,8 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 4H), 3,07-2,99 (m, 3H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,24-2,09 (m, 5H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,88 (t, J=12,8 Гц, 4H), 1,70-1,48 (m, 5H), 1,44-1,28 (m, 3H), 1,19-0,88 (m, 4H)

I-№	Промежу- точный амин	Промежу- точный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-12	АТС	ВСК	818,5	11,09 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,03-7,93 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,14-6,96 (m, 2H), 6,47 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,23-3,18 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,32-2,09 (m, 7H), 2,09-2,00 (m, 3H), 1,94-1,83 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 5H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,10-0,94 (m, 2H)
I-13	ВСМ	ВАХ	886,4	12,54 (s, 1H), 11,20-10,97 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,50 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,11-6,03 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 3,26 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 7H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,84 (d, J=9,6 Гц, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,57-1,45 (m, 4H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,33-1,21 (m, 1H), 1,12-0,96 (m, 2H)
I-14	ВCR	BCN	886,0	11,10 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,51-8,46 (m, 1H), 8,46-8,39 (m, 1H), 8,24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 4H), 2,19 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 3H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,66-1,42 (m, 9H), 1,34-1,11 (m, 5H), 1,09-0,98 (m, 2H)
I-15	AML	ВСК	790,4	10,73 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,06 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J=6,4 Гц, 1H), 5,05 (dd, J=5,2 Гц, J=12,4 Гц, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 5H), 2,35-2,30 (m, 3H), 2,26-2,07 (m, 6H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,74-1,48 (m, 9H), 1,12-0,96 (m, 2H)
I-16	ATH	BCS	791,0	11,09 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 9,05 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 4H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,39-2,29 (m, 3H), 2,26-2,08 (m, 6H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 1H), 1,12-0,99 (m, 2H)

I-№	Промежу- точный амин	Промежу- точный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-17	АТС	BCS	819,3	11,09 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,07-9,02 (m, 1H), 8,99-8,95 (m, 1H), 7,97 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,21 (d, J=5,4 Гц, 2H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,31-2,11 (m, 7H), 2,09-2,00 (m, 3H), 1,95-1,83 (m, 4H), 1,68 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,54 (s, 5H), 1,46 (s, 2H), 1,38 (t, J=9,6 Гц, 2H), 1,10-0,93 (m, 2H)
I-18	АТС	BCK	901,3	12,37 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,90-8,70 (m, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,37 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=7,6, 8,8 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,05 (dd, J=7,2, 19,6 Гц, 2H), 6,49 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,97-5,90 (m, 1H), 5,06 (dd, J=5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,01 (d, J=12,0 Гц, 2H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 3H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 2H), 1,24-1,11 (m, 2H)
I-19	АТС	BCV	868,1	11,10 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,36-8,27 (m, 2H), 8,04 (dd, J=1,6, 6,8 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,48 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 9H), 2,09 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 4H), 1,69 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,61-1,51 (m, 5H), 1,47 (t, J=5,0 Гц, 2H), 1,43-1,34 (m, 2H), 1,11-0,97 (m, 2H)
I-20	AUK	BCN	858,5	11,09 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,53-8,38 (m, 2H), 8,24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,57 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,64-6,53 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,6, 12,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,30 (s, 4H), 3,15 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 2,19 (d, J=11,6 Гц, 2H), 2,10-1,92 (m, 4H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,70-1,51 (m, 6H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,23-1,07 (m, 2H), 1,05-0,93 (m, 2H)
I-21	BDG	BCN	886,3	11,10 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,03-8,95 (m, 1H), 8,50-8,37 (m, 2H), 8,27-8,20 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,05 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 3H), 2,27-2,18 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 4H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H), 1,21-1,11 (m, 1H), 1,09-0,94 (m, 2H)

I-№	Промежу- точный амин	Промежу- точный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-22	АТС	BCW	846,3	12,59 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,14-5,95 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,23-3,20 (m, 2H), 3,02 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 3H), 2,19-2,12 (m, 3H), 2,11-2,07 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 4H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,60-1,50 (m, 5H), 1,47 (t, J=5,2 Гц, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,09-0,97 (m, 2H)
I-23	АОV	BCW	806,2	12,60 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,07-5,02 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,63-1,52 (m, 3H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 2H), 1,11-0,99 (m, 2H)
I-24	АVB	BAX	860,2	12,54 (s, 1H), 11,19-10,93 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 8,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,49 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,23-5,91 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,31-3,30 (m, 2H), 3,11-2,97 (m, 1H), 2,94-2,75 (m, 3H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,60-1,48 (m, 5H), 1,37-1,28 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 2H), 1,11-0,96 (m, 2H)
I-25	BDG	BAX	914,4	12,53 (s, 1H), 11,54-10,56 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 8,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,46 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,04 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,31-3,31 (m, 2H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,59-1,50 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 3H), 1,33-1,24 (m, 2H), 1,24-1,12 (m, 2H), 1,07-0,95 (m, 2H)

I-№	Промежу- точный амин	Промежу- точный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-26	APB	BAX	858,5	12,55 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,51-8,43 (m, 1H), 8,42-8,34 (m, 1H), 8,19 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,58 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,56 (br s, 1H), 6,12-6,04 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,80-3,69 (m, 3H), 3,31-3,30 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 2H), 2,16 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,07-1,90 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,62-1,49 (m, 4H), 1,20-1,05 (m, 2H)
I-27	BND	BAX	888,5	12,54 (s, 1H), 11,23-10,94 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,51-8,43 (m, 1H), 8,38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,51-6,44 (m, 1H), 6,16-5,95 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 2H), 2,21 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,91 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,72 (d, J=11,6 Гц, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,60-1,43 (m, 5H), 1,36-1,11 (m, 4H), 1,08-0,91 (m, 4H)
I-28	AOV	BAX	860,3	12,54 (s, 1H), 11,41-10,74 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,15 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,04 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,24 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,22-2,15 (m, 5H), 2,08-1,99 (m, 3H), 1,93 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 3H), 1,35-1,23 (m, 2H), 1,11-0,98 (m, 2H)
I-29	AJF	BAX	886,3	12,54 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,53-8,30 (m, 2H), 8,19 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,57 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,01 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,56 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,16-5,97 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,15 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,27 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 4H), 1,63 (s, 9H), 1,57-1,48 (m, 3H), 1,41-1,27 (m, 4H), 1,13-0,97 (m, 4H)
I-30	AUK	BAX	886,3	12,54 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,51-8,43 (m, 1H), 8,42-8,35 (m, 1H), 8,19 (dd, J=0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,46 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,12-6,02 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,4, 12,8 Гц, 1H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,95-2,81 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,29-2,11 (m, 6H), 2,09-1,99 (m, 4H), 1,93-1,82 (m, 5H), 1,63 (s, 6H), 1,60-1,54 (m, 5H), 1,53-1,45 (m, 5H), 1,08-0,98 (m, 2H)

I-№	Промежу- точный амин	Промежу- точный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-31	BFJ	BAX	886,4	12,54 (s, 1H), 11,22-10,89 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 8,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,08-6,04 (m, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 2H), 3,08-2,91 (m, 4H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,23-2,07 (m, 6H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 3H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,58-1,44 (m, 2H), 1,38-1,19 (m, 2H), 1,11-0,97 (m, 2H), 0,81 (d, J=6,4 Гц, 3H)
I-32	BFI	BAX	886,4	12,54 (s, 1H), 11,39-10,60 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,38 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,19 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 6H), 2,08-1,90 (m, 3H), 1,85 (d, J=10,8 Гц, 3H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,60-1,48 (m, 3H), 1,35-1,20 (m, 2H), 1,12-0,97 (m, 2H), 0,81 (d, J=6,4 Гц, 3H)
I-33	ATH	BNF	836,5	12,65 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,77 (dd, J=2,0, 9,2 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=2,4, 9,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,48 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,12-6,07 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,44 (d, J=2,0 Гц, 4H), 3,22 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (s, 1H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 3H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 5H), 1,64 (s, 9H), 1,61-1,49 (m, 3H), 1,43-1,34 (m, 1H), 1,16-1,02 (m, 2H)
I-34 ^a	AML	BNH	816,4	(CDCl ₃) 10,50 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,84 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,77 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,07 (dd, J=4,4, 6,8 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,31 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 3H), 2,34-2,24 (m, 4H), 2,18-2,12 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 10H), 1,21-1,07 (m, 2H)
I-35	AJF	BCK	887,3	12,36 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,80-8,75 (m, 1H), 8,46-8,41 (m, 1H), 8,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,57 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,46 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,98-5,90 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,99 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,13 (d, J=11,6 Гц, 3H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,31-2,14 (m, 4H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 5H), 1,58 (s, 6H), 1,51-1,46 (m, 6H), 1,22-1,08 (m, 2H)

I-№	Промежу- точный амин	Промежу- точный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-36	ATH	BCK	873,3	12,36 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,81-8,73 (m, 1H), 8,47-8,41 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 8,20-8,12 (m, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12-6,98 (m, 2H), 6,47 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,97-5,91 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,00 (d, J=12,8 Гц, 2H), 3,93-3,64 (m, 4H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,13 (d, J=11,6 Гц, 2H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,17 (dd, J=7,6, 15,2 Гц, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,75 (d, J=10,8 Гц, 3H), 1,65 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,31-1,16 (m, 2H)
I-37	ATH	BFQ	819,4	12,40 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,10-6,98 (m, 2H), 6,47 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,93-5,87 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,05-3,91 (m, 2H); 3,24-3,18 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 4H), 3,01 (s, 2H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 5H), 2,24-2,12 (m, 5H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 4H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,22-1,09 (m, 2H)
I-38	AJF	BFS	859,3	12,37 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,41-8,34 (m, 1H), 8,17 (dd, J=0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=7,6, 8,4 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,99-5,93 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,18 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,75 (dd, J=5,6, 8,0 Гц, 2H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 7H), 2,31-2,20 (m, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 4H)
I-39	AQS	BCN	874,2	11,10 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,02-8,92 (m, 1H), 8,50-8,45 (m, 1H), 8,44-8,38 (m, 1H), 8,23 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,07 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,43 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,94-2,77 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 2,34-2,31 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 4H), 2,06-1,98 (m, 3H), 1,93-1,72 (m, 7H), 1,63-1,53 (m, 3H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,11-0,97 (m, 2H)
I-40	ATH	BFT	827,2	11,10 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,04 (dd, J=8,4, 19,6 Гц, 2H), 6,68 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,51-6,43 (m, 1H), 5,21-5,12 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,27 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,25-2,11 (m, 6H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,85 (d, J=10,4 Гц, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 3H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,35 (d, J=8,8 Гц, 6H), 1,16-1,05 (m, 2H)

I-№	Промежу- точный амин	Промежу- точный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-41	AVZ	BAX	874,1	12,54 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (dd, J=7,2, 8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,57 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 3,16 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,22 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,60-1,44 (m, 5H), 1,28-1,16 (m, 2H), 1,07-0,97 (m, 4H)
I-42 ^a	ATH	BNI	799,2	(CDCl ₃) 8,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,40-7,95 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,11 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,56 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,16 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,23-3,16 (m, 2H), 3,04 (tt, J=3,6, 12,0 Гц, 1H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,59 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,28 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,98 (d, J=11,6 Гц, 2H), 1,88 (dd, J=8,4, 12,4 Гц, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,62 (d, J=2,8 Гц, 1H), 1,16 (dq, J=3,2, 12,6 Гц, 2H)
I-43	ATH	BGW	873,5	12,62 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,51-8,43 (m, 1H), 8,43-8,35 (m, 1H), 8,21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,04 (dd, J=8,0, 20,0 Гц, 2H), 6,52-6,45 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,16-2,95 (m, 4H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 7H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,68-1,47 (m, 9H), 1,26-1,17 (m, 2H), 1,12-0,97 (m, 2H)
I-44	APB	BFS	831,3	12,36 (s, 1H), 11,18-11,02 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,46-8,41 (m, 1H), 8,36 (t, J=7,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,57 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,98-5,91 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,13 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,74 (dd, J=6,0, 7,8 Гц, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 5H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,57 (s, 6H)
I-45	BGX	BAX	832,5	12,54 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,51-8,44 (m, 1H), 8,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,64-7,52 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,65-6,46 (m, 1H), 6,18-5,93 (m, 1H), 5,11-5,01 (m, 1H), 3,68-3,49 (m, 2H), 3,42 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,95-2,77 (m, 3H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,14 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 1H), 1,21-0,90 (m, 2H)

I-№	Промежу- точный амин	Промежу- точный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-46	BGZ	BAX	888,6	12,54 (s, 1H), 11,33-10,88 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 8,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,52 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,18-5,97 (m, 1H), 5,08-5,01 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 3H), 2,26-2,13 (m, 9H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,62-1,51 (m, 9H), 1,50-1,39 (m, 5H), 1,08-0,98 (m, 2H)
I-47	ATH	BHA	854,3	12,70 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,39-8,27 (m, 2H), 8,00 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,20-6,87 (m, 3H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,30-5,89 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,21 (s, 4H), 3,11 (s, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,27 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,24-2,10 (m, 5H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,84 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,63 (s, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 1H), 1,13-0,97 (m, 2H)
I-48	A3A	BAX	874,2	12,55 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 8,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=0,7, 7,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 8H), 1,61-1,49 (m, 5H), 1,49-1,39 (m, 4H), 1,09-0,98 (m, 2H)
I-49	ATH	BNK	827,4	11,11-11,03 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,46 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 3H), 3,15-3,09 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 3H), 2,96-2,82 (m, 3H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,24-1,93 (m, 9H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 5H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 3H), 1,34-1,24 (m, 4H), 1,09-0,95 (m, 2H)
I-50	ATH	BNM	867,5	11,91 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,84 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,58 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=7,6, 18,4 Гц, 2H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 3,21 (d, J=5,6 Гц, 3H), 3,14 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,59 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,23-2,12 (m, 6H), 2,09-1,97 (m, 5H), 1,84 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,34-1,22 (m, 1H), 1,12-0,98 (m, 2H)

I-№	Промежу- точный амин	Промежу- точный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-51	АТН	BNP	819,6	12,76 (s, 1H), 11,15-10,90 (m, 1H), 9,07-9,01 (m, 1H), 7,97 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,52-6,43 (m, 1H), 6,27-6,14 (m, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 3H), 3,11 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,24-2,11 (m, 6H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,61-1,45 (m, 2H), 1,43-1,14 (m, 2H), 1,12-0,98 (m, 2H)
I-53	АТН	BHB	871,5	11,97 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,23-8,17 (m, 2H), 8,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,58 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,82-6,64 (m, 1H), 6,51-6,43 (m, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,22 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,03 (t, J=12,4 Гц, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,20-2,20 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,17-1,02 (m, 2H)
I-54	АТН	BNQ	873,4	12,74 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,38 (d, J=5,2 Гц, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,44 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,69 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,59 (d, J=2,0 Гц, 2H), 3,24-3,19 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,16 (d, J=8,4 Гц, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 4H), 1,69-1,60 (m, 9H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,18-1,03 (m, 2H)
I-55	АТН	BNR	873,5	13,02 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,13-9,07 (m, 1H), 8,67-8,61 (m, 1H), 8,53 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (dd, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (dd, J=7,2 Гц, 1H), 6,48 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,09-5,00 (m, 1H), 3,21 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,24-2,12 (m, 6H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,85 (M), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,64-1,47 (m, 4H), 1,13-0,98 (m, 2H)
I-56	АТН	BHC	868,5	12,61 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,35-8,26 (m, 2H), 8,00 (dd, J=0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64-7,52 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,48 (t, J=4,8 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,06 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,27-3,20 (m, 5H), 3,15 (s, 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 6H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 4H), 1,67-1,62 (m, 7H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,41-1,27 (m, 1H), 1,12-1,00 (m, 2H)

I-№	Промежу- точный амин	Промежу- точный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
I-57	ATH	BJF	804,4	12,52 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,75-8,68 (m, 1H), 8,21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,48 (t, J=6,4 Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,21 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,27-2,09 (m, 8H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,59-1,46 (m, 3H), 1,35-1,26 (m, 1H), 1,13-0,97 (m, 2H)
I-58	ATH	BNS	805,4	12,54 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,06-9,04 (m, 1H), 8,94 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,80 (dd, J=1,6, 2,4 Гц, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,58 (dd, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,38-6,17 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,56-3,35 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,48-2,45 (m, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,20-2,09 (m, 4H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,84 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,61-1,47 (m, 3H), 1,38-1,28 (m, 1H), 1,12-0,99 (m, 2H)
I-59	BNU	BAX	940,4	12,54 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,51-8,42 (m, 1H), 8,38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 8,23-8,16 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,03 (dd, J=8,0, 14,2 Гц, 2H), 6,52-6,40 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 4H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 6H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,60-1,51 (m, 3H), 1,49 -1,40 (m, 4H), 1,11-0,95 (m, 2H)
I-60	ATH	BNJ	829,5	11,08 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,61-7,49 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,47 (m, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 5,04 (dd, J=5,4, 12,8 Гц, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 4H), 3,07-2,95 (m, 4H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,28-2,09 (m, 7H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 3H), 1,56-1,45 (m, 8H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,12-0,97 (m, 2H)
I-61	ATH	BNO	941,6	11,10 (s, 1H), 10,74-10,55 (m, 1H), 8,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,29-8,20 (m, 2H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,64-7,53 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,87-6,36 (m, 2H), 5,80-4,99 (m, 3H), 4,77-4,63 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,13-2,97 (m, 4H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,85 (d, J=10,0 Гц, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,47-1,14 (m, 2H), 1,13-0,99 (m, 2H)

При проведении методики 2, если амин представлял собой соль с HCl, то для превращения соли в свободное основание добавляли ТЭА, затем добавляли НОАс до обеспечения значения pH, равного 3-4 или 5-7. Вместо комбинации

5 ТЭА/НОАс также можно использовать КОАс. Методику 2 во всех случаях проводили в течение 0,5-48 ч и температура проведения реакции составляла от -15°C до КТ. Конечные продукты выделяли с использованием стандартных методик очистки, включая ВЭЖХ с обращенной фазой, хроматографию на силикагеле и препаративную ТСХ, с использованием подходящих растворителей.

10 ^aИсследование с помощью ¹H ЯМР проводили с использованием CDCl₃ в качестве растворителя.

Пример 3. Исследование разложения IRAK4 в клетках OCI-LY10, проводимое помощью технологии фирмы MSD

Разложение IRAK4 в клетках OCI-LY10 количественно оценивали с

15 использованием технологи фирмы Meso Scale Discovery. Клетки OCI-LY10 высевали в 96-луночные планшеты (Corning 3799) при плотности, равной 300000 клеток/лунка, в 100 мл свежеприготовленной среды. Затем в планшеты для исследования добавляли соединения при максимальной конечной концентрации, равной от 1 до 10 мкМ, и проводили серии разведений 1:3, всего готовили 8 доз.

20 Затем планшеты для исследования инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение от 4 до 24 ч. Затем планшеты для исследования центрифугировали в течение 5 мин и таблетки клеток обрабатывали буфером для лизиса RIPA (Boston BioProducts BP-115D), содержащим ингибиторы протеиназы, при количестве, равном 100 мкл/лунка. Для получения планшетов для исследования по

25 технологии фирмы MSD (Meso Scale Discovery Catalog number L15XA-3) лунки планшета покрывали с помощью 2 мкг/мл раствора антител для захвата (мышинные антитела к IRAK4 [2H9], ab119942) в 3ФФ, в количестве, равном 40 мкл/лунка. Затем планшеты инкубировали при 4°C в течение ночи, 3 раза промывали с помощью 150 мкл/лунка буфера TBST (Cell Signaling Technology,

30 Catalog number 9997S) и блокировали с помощью 150 мкл/лунка блокирующего буфера (Meso Scale Discovery Catalog number R93BA-4). Затем в планшеты для исследования по технологии фирмы MSD добавляли лизаты клеток и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем планшеты 3 раза

промывали с помощью 150 мкл/лунка буфера TBST и с помощью 25 мкл/лунка первичных антител для детектирования (кроличьи антитела к IRAK4 [Y279], выпускающиеся фирмой Abcam. Catalog number ab32511, 1 мкг/мл). Затем планшеты для исследования инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч, 3 раза промывали с помощью 150 мкл/лунка буфера TBST и добавляли 25 мкл/лунка вторичных антител для детектирования, анти-кроличьи антитела SULFO-TAG (анти-кроличьи антитела, выпускающиеся фирмой Meso Scale Discovery, Catalog number R32AB-1, 1 мкг/мл). Затем планшеты для исследования инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч, 3 раза промывали с помощью 150 мкл/лунка буфера TBST и добавляли 150 мкл/лунка буфера для считывания, выпускающегося фирмой MSD (Meso Scale Discovery Catalog number R92TC-2). Затем планшеты считывали с использованием устройства для считывания, выпускающегося фирмой MSD (Meso Scale Discovery, Model Quick Plex SQ 120). Затем результаты анализировали с помощью программного обеспечения Prism 7.0, выпускающегося фирмой GraphPad, и зависимости для зависимого от дозы разложения IRAK4 аппроксимировали с использованием трехпараметрического логистического уравнения и получали значения DC_{50} .

Результаты проводимого с помощью технологии фирмы MSD исследования разложения IRAK4 в клетках OCI-LY10 с использованием соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлены в таблице 5. Буквенные обозначения значений DC_{50} для RAK4 включают: A (<0,05 мкМ); B (0,05-0,1 мкМ); C (0,1-0,5 мкМ); D (0,5-1,0 мкМ) и E (>1,0 мкМ).

Таблица 5. Результаты проводимого с помощью технологии фирмы MSD исследования разложения IRAK4 в клетках OCI-LY10

I-#	Разложение IRAK4 в клетках OCI-LY10 через 4 ч: DC_{50} (мкМ)	Разложение IRAK4 в клетках OCI-LY10 через 24 ч: DC_{50} (мкМ)
I-3	B	A
I-19	-	B
I-20	-	B
I-21	-	C
I-22	-	B
I-23	-	A
I-24	-	A
I-25	-	B
I-26	-	A
I-27	-	A

I-#	Разложение IRAK4 в клетках OCI-LY10 через 4 ч: DC ₅₀ (мкМ)	Разложение IRAK4 в клетках OCI-LY10 через 24 ч: DC ₅₀ (мкМ)
I-28	-	A
I-29	-	A
I-30	-	A
I-31	-	A
I-32	-	A
I-33	-	A
I-34	-	A
I-35	-	B
I-40	-	C
I-41	-	A
I-42	-	B
I-45	-	A
I-46	-	B
I-47	-	A
I-48	-	E
I-49	-	E
I-50	-	D
I-51	-	E
I-53	-	C
I-54	-	C
I-55	-	E
I-56	-	A
I-59	-	C
I-60	-	A
I-61	-	E
I-62	-	B
I-63	-	A
I-65	-	A
I-66	-	A

Пример 4. Исследование жизнеспособности клеток OCI-LY10 и SUDHL-2

Опосредуемое соединением воздействие на жизнеспособность клеток OCI-LY10 или SUDHL-2 количественно оценивали с использованием набора для исследования жизнеспособности клеток с помощью люминесценции с использованием CellTiter-Glo® (CTG), выпускающегося фирмой Promega (Catalog number G7570), в соответствии с методикой, рекомендованной изготовителем. Вкратце, методика заключалась в следующем: клетки OCI-LY10 или SUDHL-2 высевали в 384-луночные планшеты (Grenier Bio-One, Catalog number 781080) при плотности, равной 10000 клеток/луночка. Затем в планшеты для исследования добавляли соединения при максимальной конечной концентрации, равной 10 мкМ, и проводили серии разведений 1:3, всего

готовили 9 доз. Конечную концентрацию ДМСО устанавливали равной 0,2%. Планшеты для исследования инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 4 дней. Затем планшеты для исследования приводили в равновесие при комнатной температуре в течение 10 мин. Для определения жизнеспособности клеток в 5 каждую лунку добавляли 30 мкл реагента CellTiter-Glo® и планшеты для исследования центрифугировали при скорости, равной 1000 об/мин, в течение 30 с, инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин и анализировали путем определения интенсивности люминесценции с использованием многорежимного устройства для считывания планшетов (EnVision 2105, 10 PerkinElmer). Затем результаты анализировали с помощью программного обеспечения Prism 7.0, выпускающегося фирмой GraphPad, и зависимости доза-ответ аппроксимировали с использованием трехпараметрического логистического уравнения и получали значения IC₅₀.

Результаты проводимого с использованием CTG исследования 15 жизнеспособности клеток OCI-LY10 и SUDHL-2 с использованием соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлены в таблице 6. Буквенные обозначения значений IC₅₀ для IRAK4 включают: A (<0,05 мкМ); B (0,05-0,1 мкМ); C (0,1-0,5 мкМ); D (0,5-1,0 мкМ) и E (>1,0 мкМ).

Таблица 6. Результаты проводимого с использованием CTG исследования 20 жизнеспособности клеток

I-№	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток OCI-LY10: IC ₅₀ (мкМ)	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток SUDHL-2: IC ₅₀ (мкМ)
I-3	A	-
I-19	C	-
I-20	A	-
I-21	C	-
I-22	A	-
I-23	C	-
I-24	A	-
I-25	A	-
I-26	B	-
I-27	A	-
I-28	C	-
I-29	A	-
I-30	B	-
I-31	A	-
I-32	B	-

I-№	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток OCI-LY10: IC ₅₀ (мкМ)	Проводимое с использованием CTG исследование жизнеспособности клеток SUDHL-2: IC ₅₀ (мкМ)
I-33	A	-
I-34	B	-
I-35	D	-
I-40	A	-
I-41	A	-
I-42	A	-
I-45	C	-
I-46	A	-
I-47	A	-
I-48	B	-
I-49	B	-
I-50	A	-
I-51	A	-
I-53	A	-
I-54	A	-
I-55	A	-
I-57	A	-
I-58	A	-
I-59	C	-
I-60	A	-
I-63	A	-
I-64	A	-
I-65	A	-
I-66	A	-

Пример 5: Количественная оценка разложения Ikaros и Aiolos

Разложение Ikaros (белковый продукт гена IKZF1) и Aiolos (белковый продукт гена IKZF3) определяли по методике количественного иммуноблотинга следующим образом. В 6-луночных планшетах клетки OCI-LY10, 2×10^6 клеток/луночка, обрабатывали средствами, обеспечивающими разложение IRAK4, при указанных концентрациях или контрольными соединениями в течение 6 ч. Клетки собирали, промывали холодным ЗФФ, лизировали в буфере RIPA (Boston BioProducts BP-115D), содержащем смесь ингибиторов протеазы/фосфатазы (Roche 05892791001/Roche 04906837001), и центрифугировали при скорости, равной 13000 об/мин, в течение 20 мин для обеспечения осаждения нерастворимого вещества. Надосадочную фракцию разводили в нагружающем буфере SDS-PAGE (Beyotime Bio P0015) и 20 мкл каждого образца разделяли на 4-12% гелях Bis-Tris SDS-PAGE (Novex, WG1402BOX). Разделенные образцы

переносили на нитроцеллюлозные мембраны по методике мокрого электроблоттинга при 250 мВ в течение 1,5 ч. Мембраны блокировали с помощью блокирующего буфера LICOR (LI-COR, 927-50000) в течение 1 ч, трижды промывали буфером TBST (CST#9997S), каждый раз в течение 5 мин, и инкубировали с первичными антителами, приготовленными в блокирующем буфере с добавлением 0,1% Tween-20 (Solarbio, P8220), при 4°C в течение ночи. Антителами к Ikaros являлись кроличьи моноклональные антитела D6N9Y (CST#14859), при разведении 1:1000. Антителами к Aiolos являлись кроличьи моноклональные антитела D1C1E (CST#15103), при разведении 1:1000. Сигнал нормировали на сигнал, полученный с использованием мышиных моноклональных антител к бета-актину 8H10D10 (CST#3700), при разведении 1:10000. После инкубирования с первичными антителами мембраны трижды промывали буфером TBST, каждый раз в течение 5 мин, инкубировали с содержащими флуоресцентную метку вторичными антителами, анти-кроличьи антитела к IgG (Licor, 926-32211), при разведении 1:5000; анти-мышиными антителами к IgG (LI-COR, 926-68070) при разведении 1:5000, при КТ в течение 1 ч. После инкубирования со вторичными антителами мембраны трижды промывали буфером TBST, каждый раз в течение 5 мин, и считывали с использованием устройства для визуализации LICOR Odyssey. Результаты представляли в виде отношения интенсивности сигнала, полученного для Ikaros или Aiolos, к интенсивности сигнала, полученного для актина, и их нормировали на результаты, полученные для контрольного, обработанного с помощью ДМСО образца.

Результаты исследования разложения Ikaros и Aiolos в клетках OCI-LY10 с использованием соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлены в таблице 7. Буквенные обозначения значений DC_{50} для Ikaros и Aiolos включают: А (<0,05 мкМ); В (0,05-0,1 мкМ); С (0,1-0,5 мкМ); D (0,5-1,0 мкМ) и Е (>1,0 мкМ).

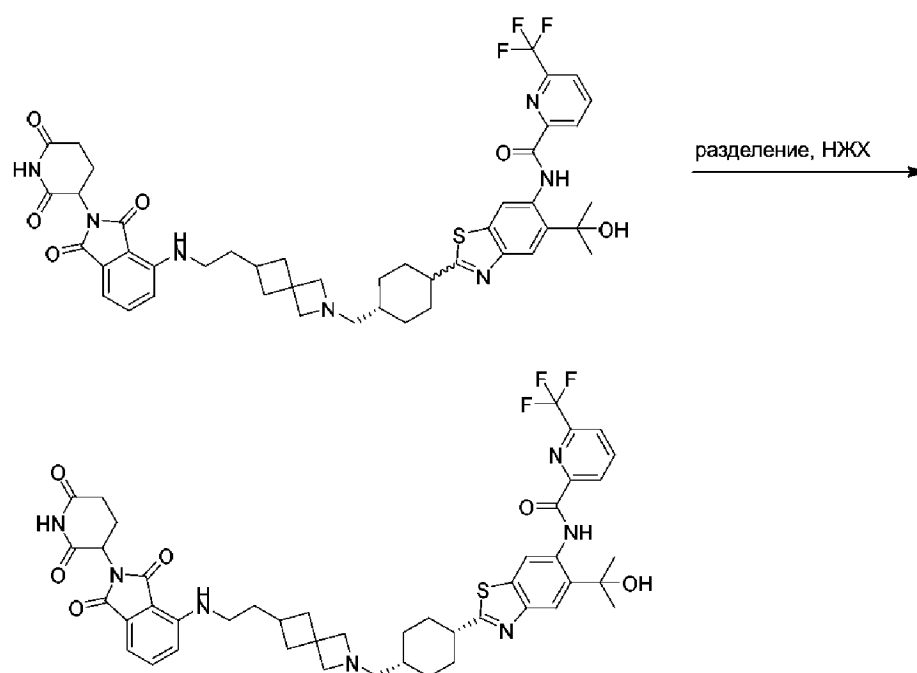
Таблица 7. Результаты исследования разложения Ikaros и Aiolos

И-№	Разложение Ikaros в клетках OCI-LY10: DC_{50} (мкМ)	Разложение Aiolos в клетках OCI-LY10: DC_{50} (мкМ)
I-3	А	А
I-4	А	А
I-5	А	А
I-7	А	А

I-№	Разложение Ikaros в клетках OCI-LY10: DC ₅₀ (мкМ)	Разложение Aiolos в клетках OCI-LY10: DC ₅₀ (мкМ)
I-8	A	A
I-9	B	A
I-10	A	A
I-11	C	B
I-12	A	A
I-13	A	A
I-14	B	A
I-15	C	B
I-16	A	-
I-17	A	A
I-18	A	A
I-19	B	A
I-20	C	C
I-21	B	A
I-22	A	A
I-23	C	A
I-24	A	A
I-25	A	A
I-26	A	A
I-27	A	A
I-28	B	A
I-29	A	A
I-30	A	A
I-31	A	A
I-32	A	A
I-33	A	A
I-34	A	A
I-35	A	A
I-36	A	A
I-38	A	A
I-39	A	A
I-40	A	A
I-41	A	A
I-42	A	A
I-43	A	A
I-44	A	A
I-45	C	C
I-46	A	A
I-47	A	A
I-48	A	A
I-49	A	A
I-50	A	A
I-53	A	A
I-54	A	A
I-55	A	A
I-56	A	A

I-№	Разложение Ikaos в клетках OCI-LY10: DC ₅₀ (мкМ)	Разложение Aiolos в клетках OCI-LY10: DC ₅₀ (мкМ)
I-59	C	C
I-62	A	A
I-63	A	A
I-65	A	A
I-66	A	A

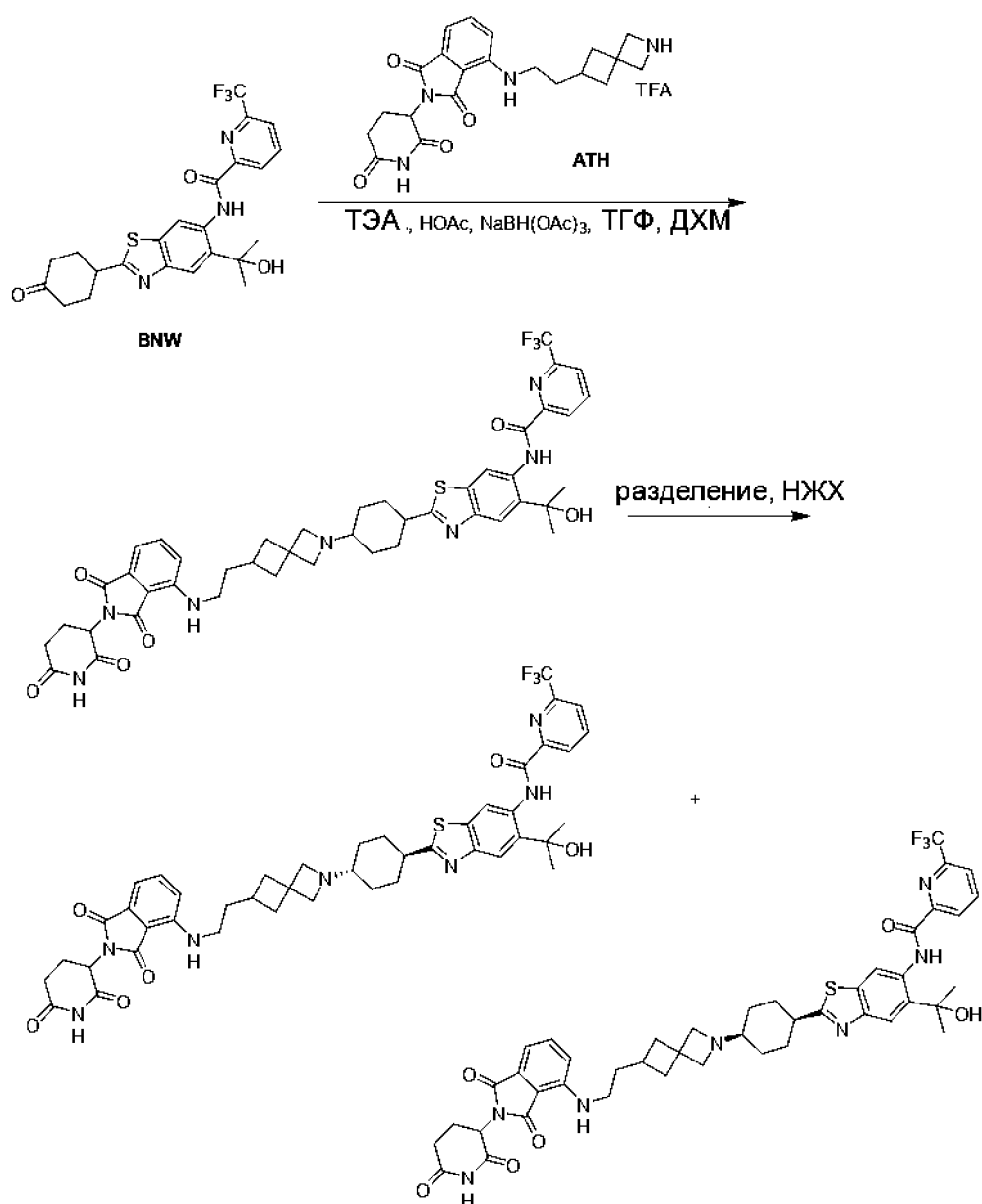
Пример 6. Синтез N-(2-(((1S,4S)-4-(((6-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамида (I-62)



Один синтез N-[2-[4-[[6-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил]циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (600 мг, 688 мкмоль, соединение примера I-3) приводил к образованию 10-15% цис-изомера. Эту смесь разделяли с помощью НЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IE (250 мм×30 мм×10 мкм); подвижная фаза [ИПС+25% АЦН (0,1% ИПАМ (3-(1H-индол-3-ил)пропанамид))]) и получали два изомера. Первую фракцию, ((1S,4S)-4-(((6-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3- диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-

ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамид (120 мг, выход 20%),
получали в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт
дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex
luna C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]) и
5 получали N-(2-((1S,4S)-4-((6-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-
диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-
ил)метил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-
(трифторметил)пиколинамид (62,1 мг, выход 51%, соль с МК, t_R (время
удерживания) = 2,74, 4,64) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц,
10 ДМСО- d_6) δ 12,55 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,51-8,42 (m, 1H), 8,38 (t,
 $J=8,0$ Гц, 1H), 8,19 (dd, $J=0,8, 7,6$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (dd, $J=7,2, 8,4$ Гц,
1H), 7,11-6,97 (m, 2H), 6,46 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,26-5,90 (m, 1H), 5,05 (dd, $J=5,4,$
12,8 Гц, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,29-3,13 (m, 5H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 2H),
2,42 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,27-2,10 (m, 3H), 2,09-1,94 (m, 3H), 1,93-1,71 (m, 4H),
15 1,69-1,49 (m, 11H), 1,43-1,32 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 872,5 ($M+H$) $^+$.

Пример 7. Синтез N-(2-((1R,4R)-4-(6-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамида (I-63) и N-(2-((1S,4S)-4-(6-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамида (I-64)



Стадия 1 - N-(2-(4-(6-(2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамида

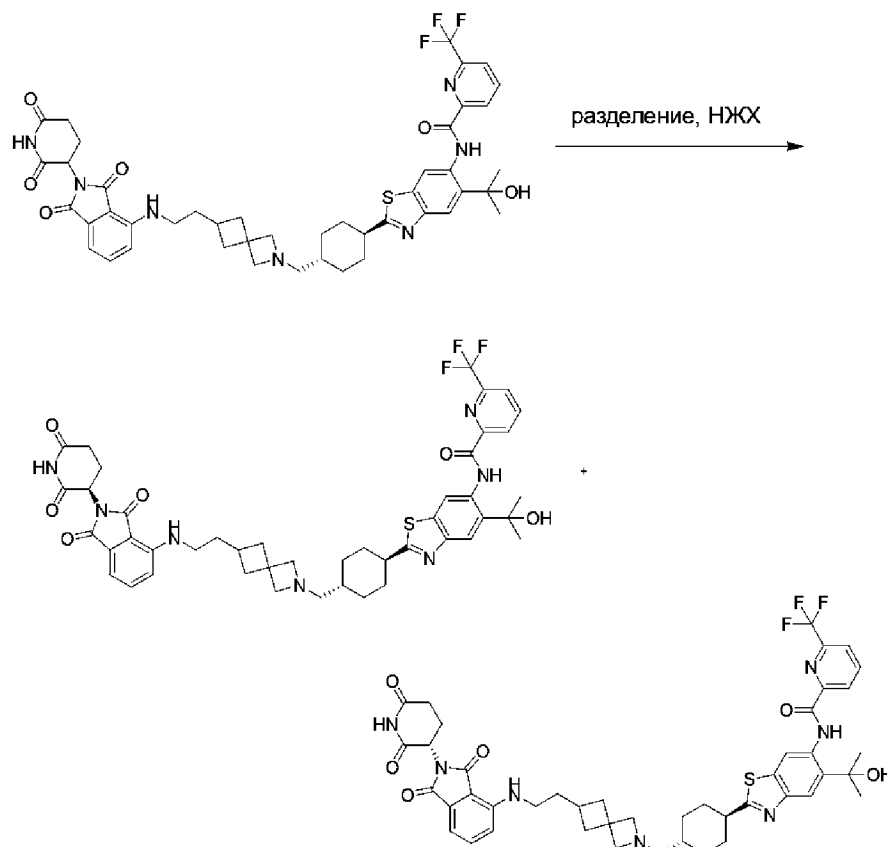
К раствору N-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-(4-оксоциклогексил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (240 мг, 503 мкмоль, промежуточный продукт BNW) и 4-[2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (308 мг, 603 мкмоль, соль с ТФК, промежуточный продукт АТН) в ТГФ (3 мл) и ДХМ (3 мл) при 40°C добавляли ТЭА (50,9 мг, 503 мкмоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 5 мин. Затем добавляли НОАс (30,2 мг, 503 мкмоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 25 мин. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (160 мг, 754 мкмоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; В, %: 30%-60%, 8,5 мин) и получали искомое соединение (320 мг, выход 67%, соль с МК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 858,4 (M+H)⁺.

Стадия 2 - N-(2-((1r,4r)-4-(6-(2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамид и N-(2-((1s,4s)-4-(6-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамид

Рацемический N-[2-[4-[6-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино)этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (320 мг, 373 мкмоль) разделяли с помощью НЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×50 мм×10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O/ИПС]; В, %: 60%-60%, 7,5 мин; 150 мин) и получали две фракции. Фракцию, соответствующую первому пику, повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; В, %: 30%-60%, 8,5 мин) и получали N-(2-((1S,4S)-4-(6-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)-2-

- азаспиро[3.3]гептан-2-ил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамид (93,0 мг, 28%, соль с МК) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,56 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 8,39 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 (dd, $J=7,2$, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,48 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,05 (dd, $J=5,4$, 12,8 Гц, 1H), 3,24-3,17 (m, 5H), 3,11 (d, $J=1,2$ Гц, 2H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,58 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,32-2,32 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,82-1,73 (m, 4H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,52 (d, $J=4,0$ Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 858,1 ($M+H$) $^+$. Фракцию, соответствующую второму пику, повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150×30 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3)-АЦН]; В, %: 48%-78%, 11,5 мин) и получали N-(2-((1R,4R)-4-(6-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамид (53 мг, 17%, свободное основание) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,55 (s, 1H), 11,08 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 8,39 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (dd, $J=7,2$, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,48 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,14-6,01 (m, 1H), 5,06 (dd, $J=5,2$, 12,8 Гц, 1H), 3,22 (q, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 4H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 858,1 ($M+H$) $^+$.
- Конфигурации цис- и транс-изомеров приписывали произвольно.

Пример 8. Синтез N-[2-[4-[[6-[2-[[2-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил]циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I-65) и N-[2-[4-[[6-[2-[[2-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил]циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I-66)

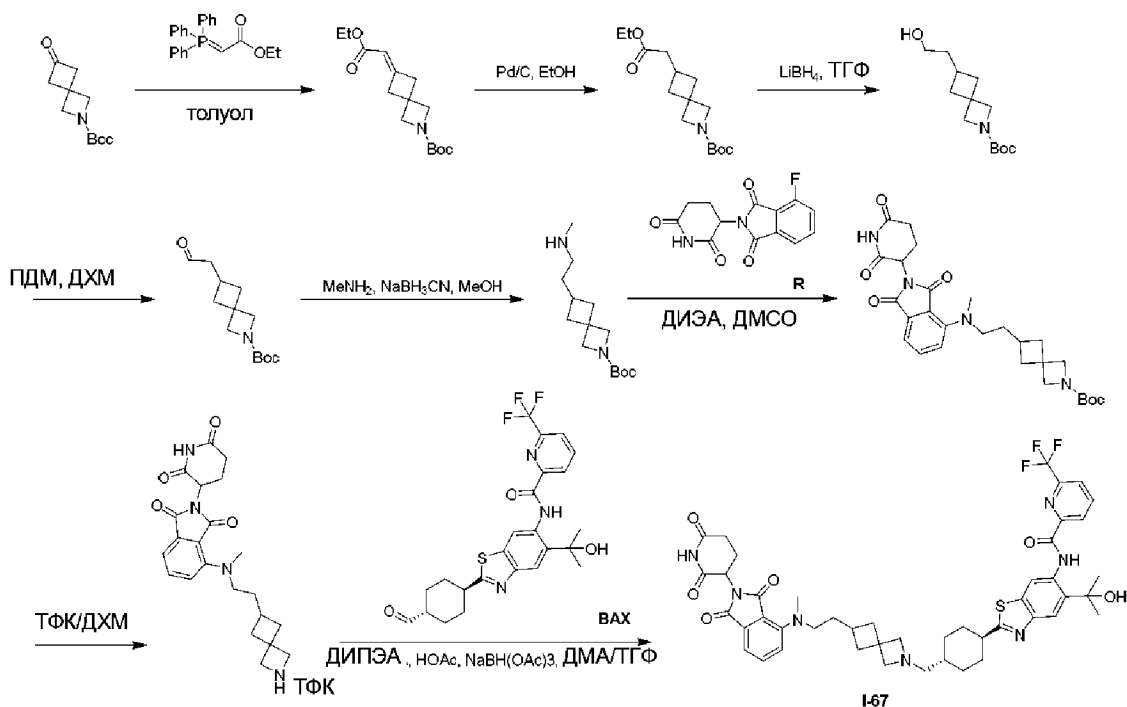


N-[2-[4-[[6-[2-[[2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил]циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (600 мг, 688 мкмоль, соединение примера I-3) разделяли с помощью НЖХ.

Реакционную смесь разделяли с помощью НЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IA (250 мм×30 мм×10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O/ИПС]; В, %: 50%-50%, 9,5 мин; 200 мин) и получали неочищенные соединения, соответствующие пику 1 и пику 2. Неочищенные соединения, соответствующие пику 1 и пику 2, очищали с использованием обращенной фазы (0,1% МК) и получали N-[2-[4-[[6-[2-[[2-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-2-

азаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил]циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (204 мг, выход 64%, чистота 99%, соль с МК) в виде желтого твердого вещества: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,54 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 8,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,22-5,96 (m, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,21 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 3H), 2,34-2,29 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 5H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 1H), 1,13-0,98 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 872,6 ($M+H$) $^+$; и N-[2-[4-[[6-[2-[[2-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил]циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (233 мг, выход 73%, чистота 99%, соль с МК) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,54 (s, 1H), 11,20-10,94 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 8,38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 8,18 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,47 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,16-5,99 (m, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,21 (d, J=6,8 Гц, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,64-2,51 (m, 3H), 2,32 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,25-2,10 (m, 5H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,84 (d, J=11,6 Гц, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,43-1,28 (m, 1H), 1,13-1,00 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР $^+$) m/z 872,6 ($M+H$) $^+$. Абсолютные конфигурации стереоизомеров приписывали произвольно.

Пример 9. Синтез N-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[(1*r*,4*r*)-4-{[6-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-ил](метил)амино}этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил}циклогексил]-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I-67)



Стадия 1 - трет-Бутил-6-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Смесь этил-2-(трифенилфосфоранилиден)ацетата (3,63 г, 10,4 ммоль, регистрационный № CAS: 1099-45-2) и трет-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,00 г, 9,47 ммоль, регистрационный № CAS: 1147557-97-8) в толуоле (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:EtOAc = от 1:0 до 3: 1) и получали искомое соединение (2,50 г, выход 90%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,64 (t, J=2,4 Гц, 1 H), 4,13 (q, 2 H), 4,01-3,92 (m, 4 H), 3,28 (s, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,50 (t, J=6,8 Гц, 3 H).

Стадия 2 - трет-Бутил-6-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,50 г, 8,89 ммоль) в EtOH (30 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd/C

(250 мг, 10 мас.% на активированном угле). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (25 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме и получали искомое соединение (2,50 г, выход 99%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,09 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,92 (s, 2 H), 3,79 (s, 2H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 4H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,23 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 228,0 ($\text{M}-56+\text{H}$)⁺.

Стадия 3 - трет-Бутил-6-(2-гидроксиэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,90 г, 6,71 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере N_2 при 0°C медленно добавляли LiBH_4 (321 мг, 14,8 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения смесь выливали в воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (800 мг, 64,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,93 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,58 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,33-2,23 (m, 3H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 4 - трет-Бутил-6-(2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-(2-гидроксиэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (850 мг, 3,52 ммоль) в ДХМ (20 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли ПДМ (1,94 г, 4,58 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ПЭ:EtOAc = от 1:0 до 1: 1) и получали искомое соединение (800 мг, выход 95%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,69 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,63-2,50 (m, 3 H), 2,43-2,34 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 5 - трет-Бутил-6-(2-(метиламино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К смеси трет-бутил-6-(2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (800 мг, 3,34 ммоль) и метанамингидрохлорида (2,26 г, 33,4 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере N₂ при 25°C одной порцией добавляли NaBH₃CN (1,05 г, 16,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения к остатку добавляли воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (730 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,99-3,92 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,97-2,78 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 6 - трет-Бутил-6-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)(метил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К смеси трет-бутил-6-(2-(метиламино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (331 мг, 1,30 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (300 мг, 1,09 ммоль, регистрационный № CAS: 835616-60-9) в ДМСО (10 мл) в атмосфере N₂ при 25°C одной порцией добавляли ДИЭА (281 мг, 2,17 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После завершения к смеси добавляли воду (5 мл) и ее перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc = от 1:0 до 1: 1) и получали искомое соединение (300 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 511,1 (M+H)⁺.

Стадия 7 - 4-((2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)(метил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

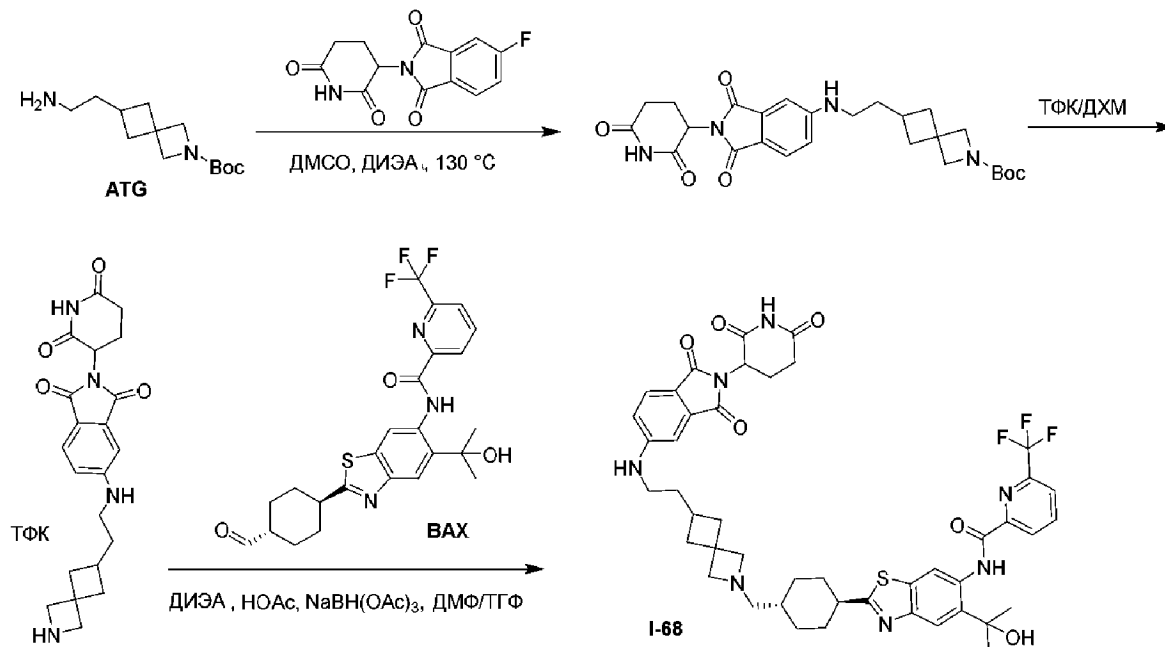
К раствору трет-бутил-6-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)(метил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (80,0 мг, 157 мкмоль) в ДХМ (3 мл) в атмосфере N₂ при 25°C

одной порцией добавляли ТФК (715 мг, 6,27 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (55,0 мг, выход 100%, соль с ТФК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 411,1 (M+H)⁺.

5 Стадия 8 - N-(2-((1г,4г)-4-((6-(2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)(метил)амино)этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)циклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамид (I-67)

К раствору 4-((2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)(метил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (55,5 мг, 106 мкмоль, соль с ТФК) в ДМА (0,4 мл) и ТГФ (2 мл) при -20°C добавляли ДИЭА (21,0 мг, 163 мкмоль). Затем к полученной выше смеси добавляли N-(2-((1г,4г)-4-формилциклогексил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(трифторметил)пиколинамид (40,0 мг, 81,4 мкмоль) и НОАс (9,8 мг, 163 мкмоль) и полученную смесь
10 перемешивали при -20°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли NaBH(OAc)₃ (86,2 мг, 407 мкмоль) и смесь перемешивали при -20°C в течение 1,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия: МК, колонка: Phenomenex luna C18, 150 мм×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-MeCN]; В, %: 27%-57%, 10 мин)
15 и получали искомое соединение (15,0 мг, выход 20%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,55 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,39 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,24-8,16 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 3,71-3,47 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 3H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,66-2,53 (m, 3 H), 2,24-2,12 (m, 4H), 2,11-1,92 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 4H), 1,64 (s, 9H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 1 H), 1,20-1,02 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 886,4 (M+H)⁺.
20
25

Пример 10. Синтез N-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[(1*r*,4*r*)-4-{[6-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]амино}этил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил}циклогексил]-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I-68)



5

Стадия 1 - трет-Бутил-6-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]амино]этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору трет-бутил-6-(2-аминоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (140 мг, 582 мкмоль) в ДМСО (3 мл) добавляли 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (193 мг, 699 мкмоль, получали аналогично получению промежуточного продукта R) и ДИЭА (225 мг, 1,75 ммоль). Смесь дегазировали и 3 раза продували с помощью N₂ и затем смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °C в течение 3 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условия: 0,1% МК) и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 14%) в виде зеленого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,97 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,94 (dd, J=5,6, 12,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,16 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

20

Стадия 2 - 5-[2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

К раствору трет-бутил-6-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]амино]этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (40,0 мг, 80,5 мкмоль) в ДХМ (2 мл) при 25°C добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (40,0 мг, выход 97%, соль с ТФК) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 397,2 (M+H)⁺.

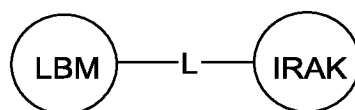
Стадия 3 - N-[2-[4-[[6-[2-[[2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]амино]этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]метил]циклогексил]-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (I-68)

К раствору 5-[2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (40,0 мг, 78,3 мкмоль, соль с ТФК) в смеси растворителей, содержащей ТГФ (5 мл) и ДМФ (1 мл), при -15°C добавляли ДИЭА (20,2 мг, 156 мкмоль) до обеспечения pH=8. Смесь перемешивали при -15°C в течение 10 мин, затем при -15°C добавляли НОАс (14,1 мг, 235 мкмоль) до обеспечения pH=6. Смесь перемешивали при -15°C в течение 20 мин. Затем добавляли N-[2-(4-формилциклогексил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-бензотиазол -6-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (38,5 мг, 78,3 мкмоль) и смесь перемешивали при -15°C в течение 1 ч. Затем одной порцией добавляли NaBH(OAc)₃ (33,2 мг, 156 мкмоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при -15°C в течение 1 ч. После завершения реакцию при 0°C останавливали с помощью H₂O (0,5 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-АЦН]; В, %: 22%-52%, 10 мин) и получали искомое соединение (31,8 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,88 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,31-4,16 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 4H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 6H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР⁺) m/z 872,4 (M+H)⁺.

Хотя авторы настоящего изобретения описали ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что в приведенные в настоящем изобретении базовые примеры можно внести изменения и получить другие варианты осуществления, в которых применяют соединения и способы, предлагаемые в настоящем изобретении. Поэтому следует понимать, что объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые приведены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

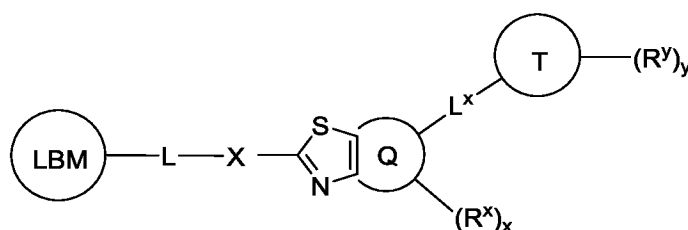
1. Соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

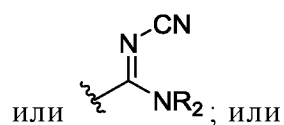
IRAK обозначает связывающий IRAK фрагмент, способный связываться с IRAK4, где указанное соединение формулы I представляет собой соединение формулы I-a:



I-a

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый R^x независимо обозначает водород, дейтерий, R^z , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -CFR₂, -CF₂R, -CF₃, -CR₂(OR), -CR₂(NR₂), -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(S)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -N⁺(O⁻)R₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -P(O)R₂, -SiR₃, -Si(OR)R₂



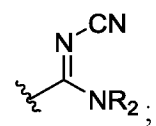
две группы R^x , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенное 5-6-членное частично ненасыщенное или арильное конденсированное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C₁-C₆-углеводородной группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота,

кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атомам углерода и азота содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^y независимо обозначает водород, дейтерий, R^z , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -CF₂R, -CF₃, -CR₂(OR), -CR₂(NR₂), -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(S)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -OP(O)R₂,

-OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -SiR₃, -SF₅ или ; *C(=N(C#N))NR2

каждый R^z независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из алифатической C₁-C₆-углеводородной группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо Q выбрано из бензила или конденсированного 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо T выбрано из фенила, 4-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического, бициклического, мостикового бициклического или спироциклического карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-10-членного моноциклического или бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где кольцо T дополнительно необязательно замещено 1-2 оксогруппами;

L^x обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁-C₃-углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно

заменены на $-C_y^x$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-C(O)$ -, $-C(S)$ -, $-CR_2$ -, $-CRF$ -, $-CF_2$ -, $-NR$ -, $-N=CR$ -,
 $-CR=CR$ - или $-S(O)_2$ -, где R, содержащийся в $-CR_2$ -, $-CRF$ -, $-NR$ -, $-N=CR$ - или
 $-CR=CR$ -, в комбинации с R^x или R^y может образовать 4-7-членное насыщенное
 5 содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

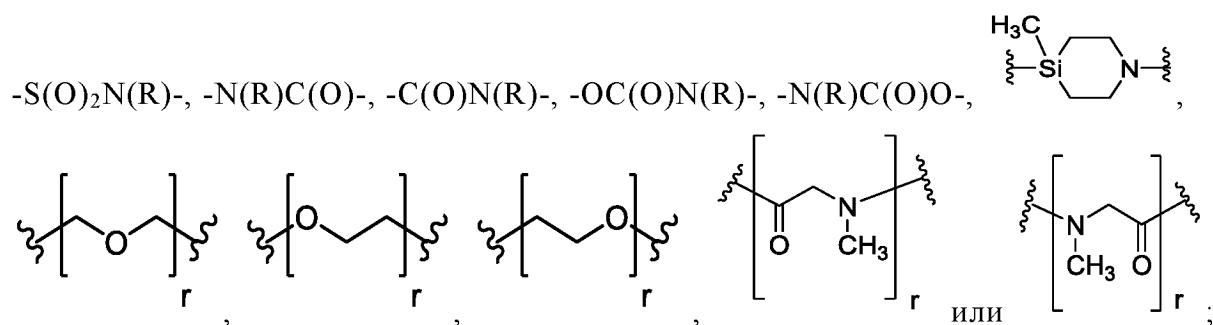
$-C_y^x$ - обозначает необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-5-
 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или
 гетероциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо
 выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-членного гетероарильного кольца,
 10 содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
 серы, где кольцо $-C_y^x$ - необязательно замещено 1-2 оксогруппами;

X обозначает ковалентную связь или необязательно замещенное
 двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 4-11-членного насыщенного
 или частично ненасыщенного моноциклического, бициклического, мостикового
 15 бициклического или спироциклического карбоциклиленила или
 гетероциклиленила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из
 азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4
 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

x равно 0, 1, 2, 3 или 4;

у равно 0, 1, 2, 3 или 4;

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или
 ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{50} -углеводородную цепь, где
 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на $-C(D)(H)$ -,
 $-C(D)_2$ -, $-C_y$ -, $-O$ -, $-N(R)$ -, $-Si(R)_2$ -, $-Si(OH)(R)$ -, $-Si(OH)_2$ -, $-P(O)(OR)$ -, $-P(O)(R)$ -,
 25 $-P(O)(NR_2)$ -, $-S$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)O$ -, $-C(O)$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ -, $-N(R)S(O)_2$ -,



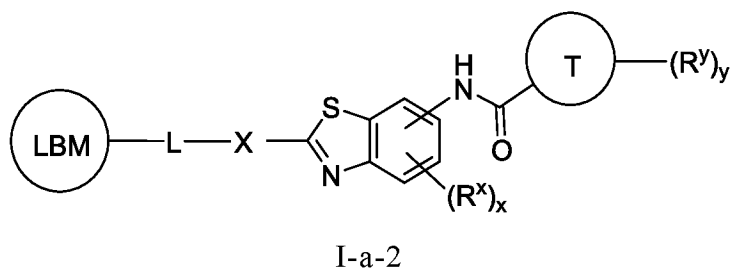
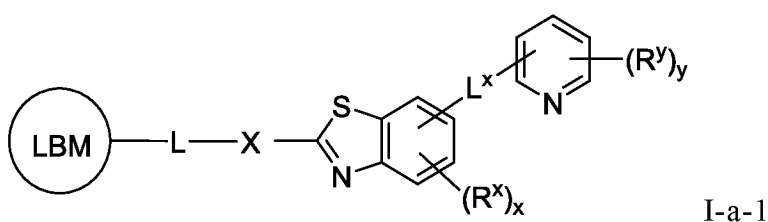
каждый $-C_y$ - независимо обозначает необязательно замещенное
 двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического

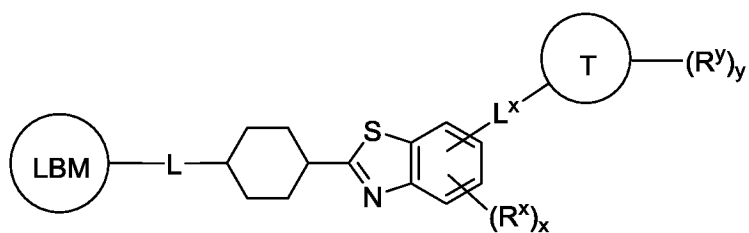
ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоцикленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирочлененного карбоцикленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоцикленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирочлененного гетероцикленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

г равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

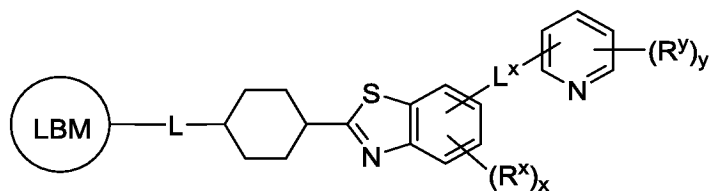
LBM обозначает фрагмент на основе IMiD, связывающий цереблон-E3-убиквитинлигазу.

2. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой любое соединение, выбранное из приведенных ниже формул:

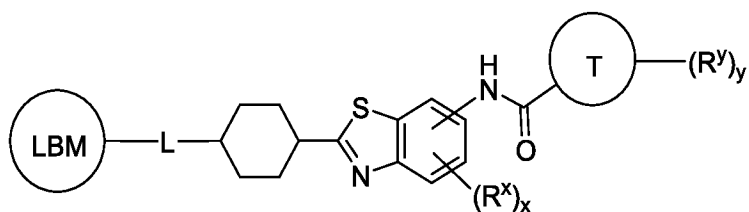




I-a-3



I-a-4

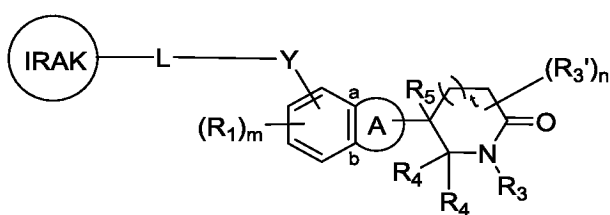


I-a-5

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 4, где фрагмент на основе IMiD, связывающий
цереблон-Е3-убиквитинлигазу, представляет собой любой фрагмент, выбранный
из приведенных ниже формул:

(i)



I-oo-1

или его фармацевтически приемлемая соль, и где:



Y обозначает связь;

X обозначает C(O) или CH₂;

каждый R_1 независимо обозначает водород, галоген, C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкоксигруппу;

R_3 обозначает водород;

или два R_4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,

5 образуют $C(O)$;

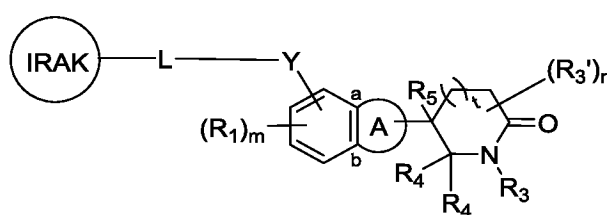
R_5 обозначает водород или C_1 - C_3 -алкил;

t равно 1;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

n равно 0;

10 (ii)



I-00-1



Y обозначает связь;

15 X_1 - X_2 обозначает $C(H)=N$, $C(C_1$ - C_4 -алкил) $=N$ или $C(C_1$ - C_4 -галогеналкил);

каждый R_1 независимо обозначает водород, галоген, $-NH_2$, $-OH$, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу или C_1 - C_6 -галогеналкоксигруппу;

R_3 обозначает водород;

20 или два R_4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C(O)$;

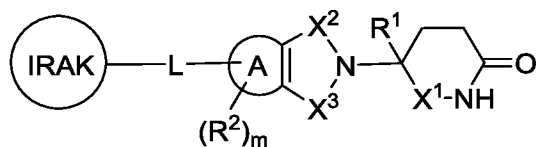
R_5 обозначает водород или C_1 - C_3 -алкил;

t равно 1;

m равно 0, 1, 2 или 3; и

25 n равно 0; или

(iii)



I-ccc-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^1 обозначает $-C(O)-$;

X^2 обозначает $-C(O)-$;

X^3 обозначает $-CH_2-$ или $-C(O)-$;

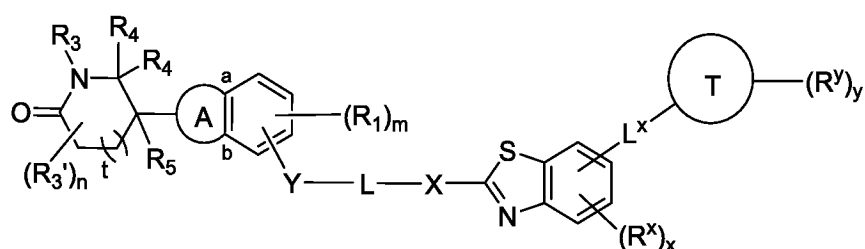
R^1 обозначает водород или алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу;

каждый R^2 независимо обозначает водород, галоген, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или алифатическую $-OC_1$ - C_4 -углеводородную группу;

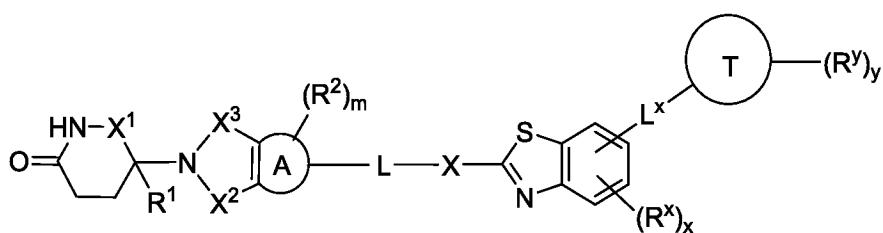
кольцо A представляет собой бензил; и

m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

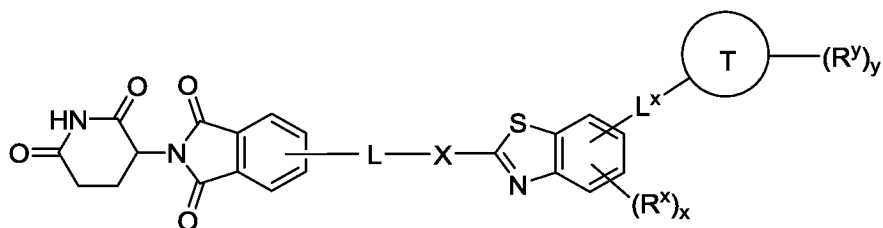
4. Соединение по п. 3, где указанное соединение представляет собой любое соединение, выбранное из приведенных ниже формул:



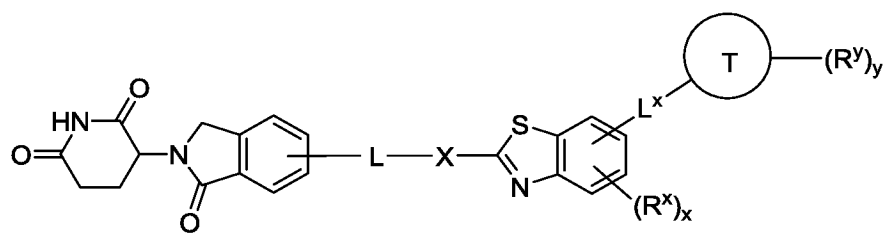
I-a-6



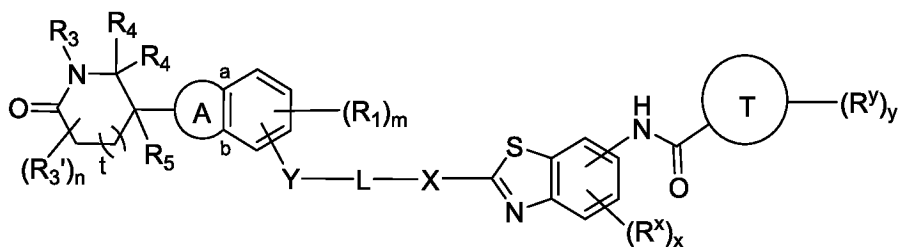
I-a-7



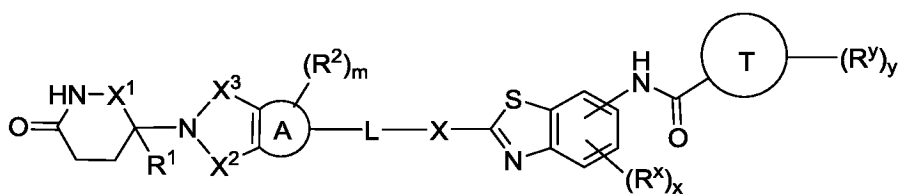
I-a-8



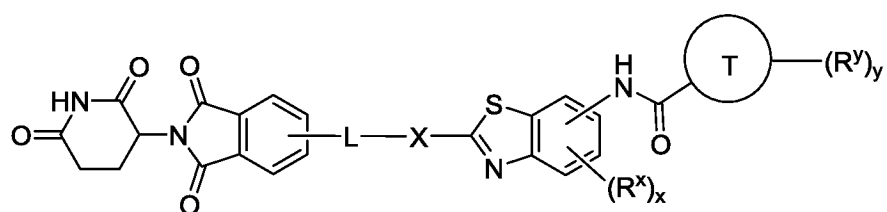
I-a-9



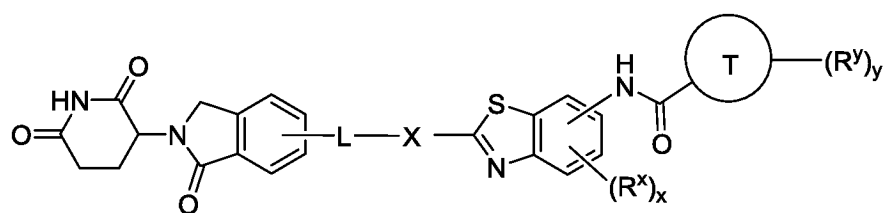
I-a-10



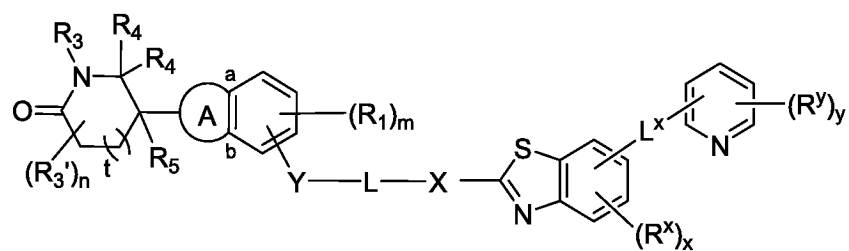
I-a-11



I-a-12



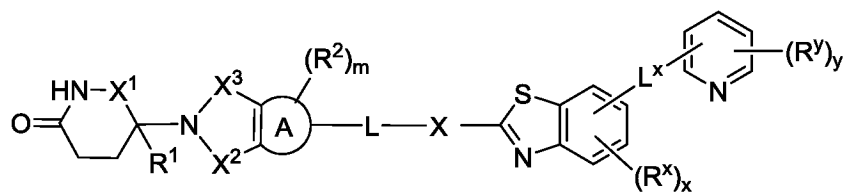
I-a-13



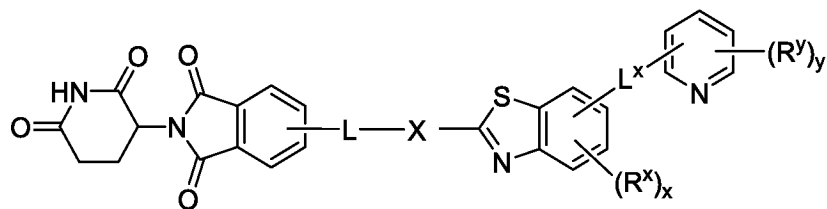
I-a-14

5

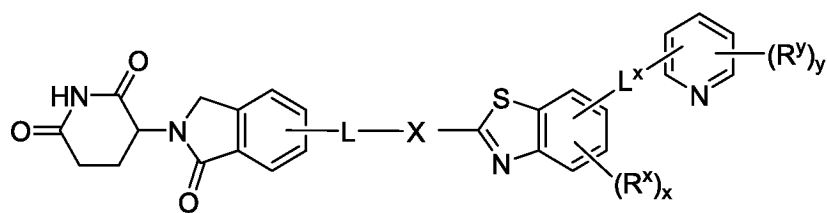
10



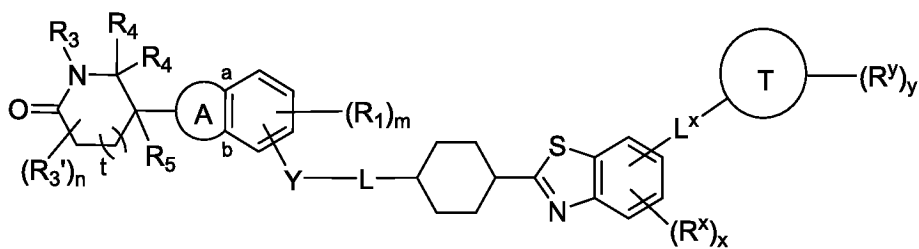
I-a-15



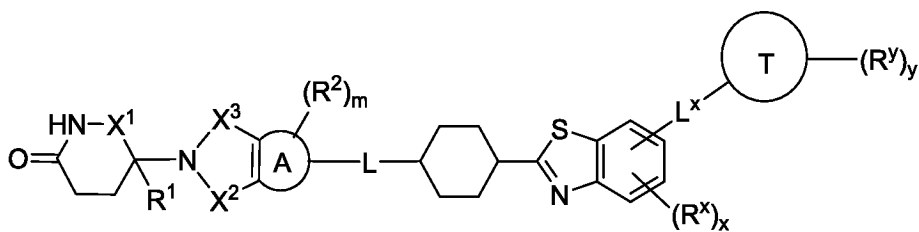
I-a-16



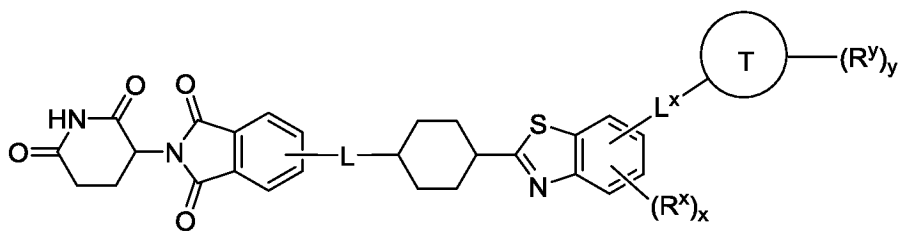
I-a-17



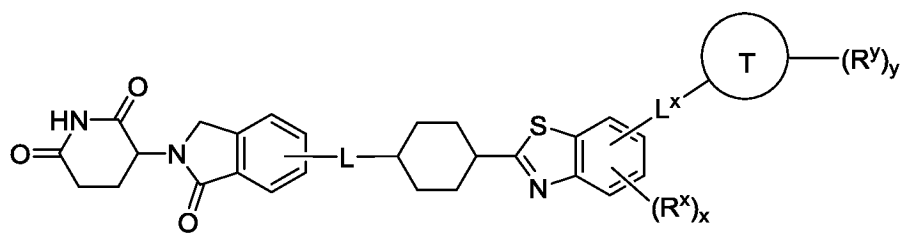
I-a-18



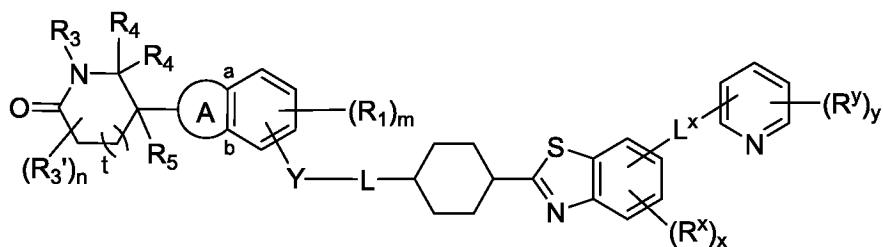
I-a-19



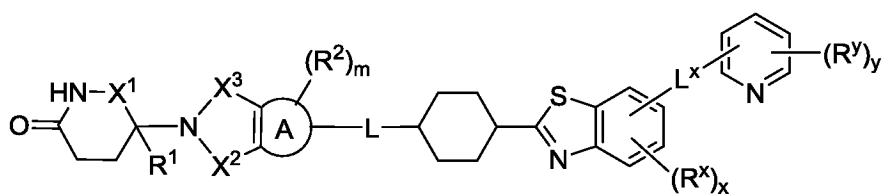
I-a-20



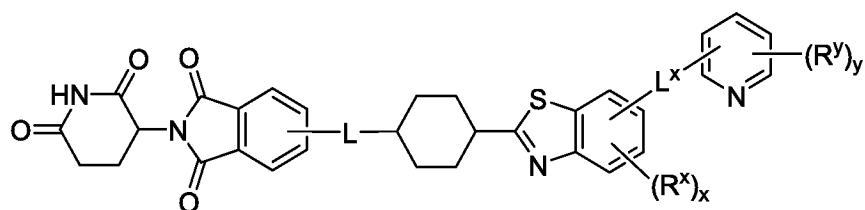
I-a-21



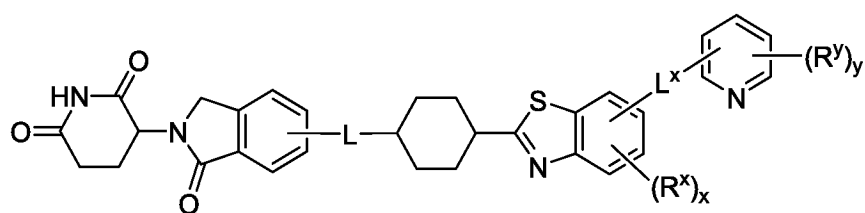
I-a-22



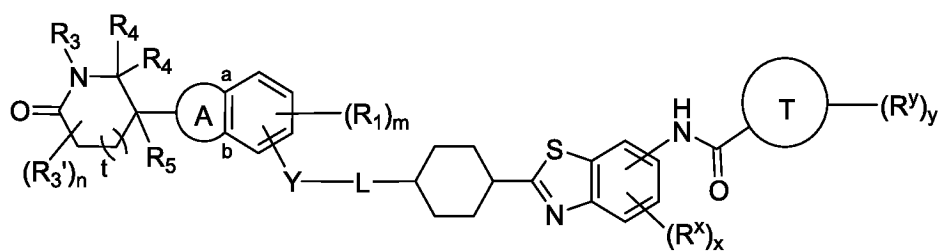
I-a-23



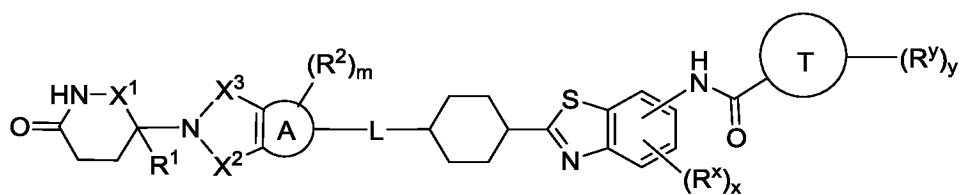
I-a-24



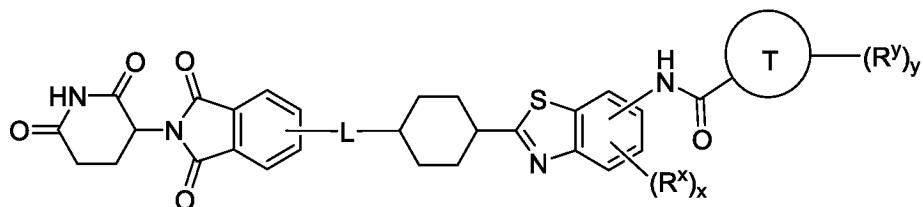
I-a-25



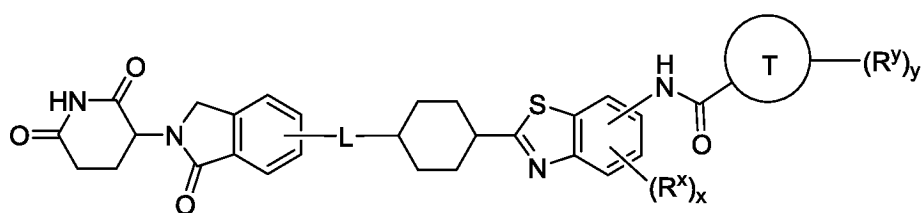
I-a-26



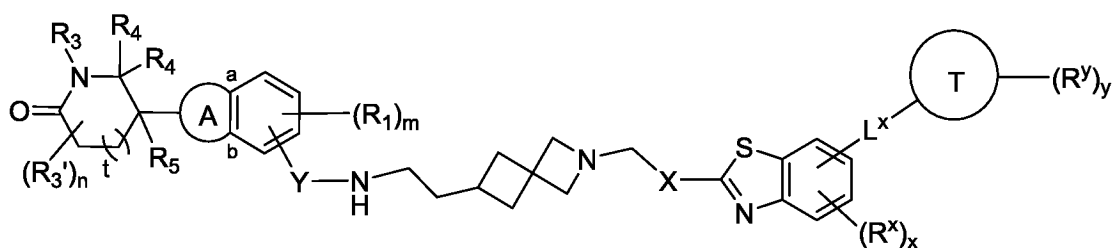
I-a-27



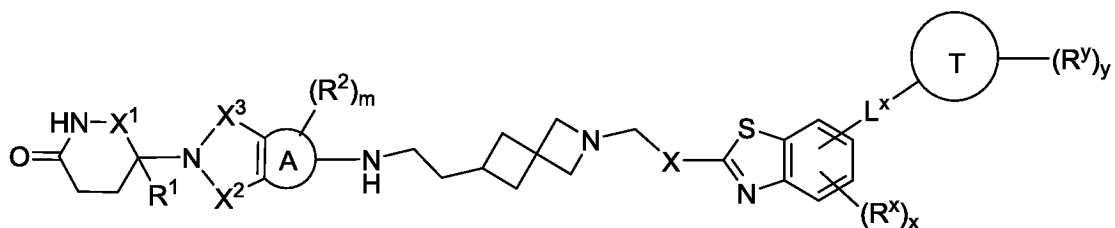
I-a-28



I-a-29



I-a-30



I-a-31

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C₁-C₂₀-углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -N(R)-, -S-, -OC(O)-,

-C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-.

5 6. Соединение по любому из п.п. 1-5, где указанное соединение представляет собой любое соединение, выбранное из соединений указанных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

10 7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-6 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, содержащая также дополнительное терапевтическое средство.

15 9. Способ разложения протеинкиназы IRAK4 у пациента или в биологическом образце, включающий введение указанному пациенту или контактирование указанного биологического образца с соединением по любому из п.п. 1-6 или содержащей его фармацевтической композиции.

20 10. Способ лечения связанного с IRAK4 нарушения, заболевания или патологического состояния у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из п.п. 1-6 или содержащей его фармацевтической композиции.

25 11. Способ по п. 10, также включающий введение дополнительного терапевтического средства.

30 12. Способ по п. 10, где связанным с IRAK4 нарушением, заболеванием или патологическим состоянием является рак или пролиферативное нарушение, выбранные из доброкачественной или злокачественной опухоли, солидной опухоли, карциномы головного мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких,

влагалища, шейки матки, яичек, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, нейробластомы, множественной миеломы, желудочно-кишечного рака, карциномы толстой кишки, колоректальной аденомы, опухоли головы и шеи, гиперпролиферации эпидермиса, псориаза, гиперплазии предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легких, лимфомы, ходжкинской или неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, вызванного IL-1 нарушения, вызванного MyD88 нарушения, вялотекущей или неактивной множественной миеломы и злокачественного заболевания крови, выбранного из лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), ABC DLBCL (диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с фенотипом активированных В-клеток), хронического лимфолейкоза (CLL), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфолейкоза, пролимфоцитарного В-клеточного лейкоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема (WM), селезеночной лимфомы из клеток маргинальной зоны, множественной миеломы, плазмочитомы и внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы.

13. Способ по п. 12, где вызванное MyD88 нарушение выбрано из ABC DLBCL, макроглобулинемии Вальденстрема, ходжкинской лимфомы, первичной кожной Т-клеточной лимфомы и хронического лимфолейкоза.

14. Применение соединения по любому из п.п. 1-6 или содержащей его фармацевтической композиции для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения связанного с IRAK4 нарушения, заболевания или патологического состояния у нуждающегося в этом пациента.

15. Применение по п. 14, также включающее дополнительное терапевтическое средство.

16. Применение по п. 14, где связанным с IRAK4 нарушением, заболеванием или патологическим состоянием является рак или пролиферативное нарушение, выбранные из доброкачественной или злокачественной опухоли, солидной опухоли, карциномы головного мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, шейки матки, яичек, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, нейробластомы, множественной миеломы, желудочно-кишечного рака, карциномы толстой кишки, колоректальной аденомы, опухоли головы и шеи, гиперпролиферации эпидермиса, псориаза, гиперплазии предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легких, лимфомы, ходжкинской или неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, вызванного IL-1 нарушения, вызванного MyD88 нарушения, вялотекущей или неактивной множественной миеломы и злокачественного заболевания крови, выбранного из лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), ABC DLBCL (диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с фенотипом активированных В-клеток), хронического лимфолейкоза (CLL), хронического лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфолейкоза, пролимфоцитарного В-клеточного лейкоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема (WM), селезеночной лимфомы из клеток маргинальной зоны, множественной миеломы, плазмоцитомы или внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы.

17. Применение по п. 16, где вызванное MyD88 нарушение выбрано из ABC DLBCL, макроглобулинемии Вальденстрема, ходжкинской лимфомы, первичной кожной Т-клеточной лимфомы и хронического лимфолейкоза.