(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292018 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.16

(22) Дата подачи заявки
2021.01.29

(51) Int. Cl. *C07D 403/14* (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/967,565**
(32) **2020.01.29**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/015944**
(87) **WO 2021/155321 2021.08.05**
(88) **2021.09.23**

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

(72) Изобретатель:
Нетертон Мэттью, Шиллер Шон Е.Р., Ден Цзин, Энтони Невилл Джон, Брюселль Франсуа, Раппел Сабин К., Воигт Йоханнес Х. (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Прищепный С.В., Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям и способам, пригодным для лечения расстройств, связанных с комплексом BAF.

202292018 A1

202292018 A1

СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Уровень техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, пригодным для модулирования комплексов BRG1- или BRM-ассоциированных факторов (BAF). В частности, данное изобретение относится к соединениям, пригодным для лечения расстройств, связанных с функцией комплекса BAF.

Регуляция хроматина необходима для экспрессии генов, и АТФ-зависимое ремоделирование хроматина представляет собой механизм, посредством которого происходит такая экспрессия генов. Комплекс ремоделирования хроматина Switch/сахарозу неферментирующий фактор (SWI/SNF) человека, также известный как комплекс BAF, имеет две SWI2-подобные АТФазы, известные как BRG1 (Brahma-связанный ген-1) и BRM (Brahma). Активатор транскрипции BRG1, также известный как АТФ-зависимый ремоделер хроматина SMARCA4, кодируется геном SMARCA4 на 19 хромосоме. BRG1 сверхэкспрессируется в некоторых раковых опухолях и необходим для пролиферации раковых клеток. BRM, также известный как вероятный общий активатор транскрипции SNF2L2 и/или АТФ-зависимый ремоделер хроматина SMARCA2, кодируется геном SMARCA2 на 9 хромосоме, и было показано, что он необходим для роста опухолевых клеток в клетках, характеризующихся мутациями с потерей функции BRG1. Дезактивация BRG и/или BRM приводит к последующим эффектам в клетках, включая остановку клеточного цикла и подавление опухоли.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения, пригодные для модулирования комплекса BAF. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения пригодны для лечения расстройств, связанных с изменением в комплексе BAF, например, расстройства, связанного с изменением в одном или в обоих белках BRG1 и BRM. Соединения согласно настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с другими фармацевтически активными агентами, могут быть использованы для лечения таких расстройств.

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение, имеющее структуру **формулы I**:

A-L-B

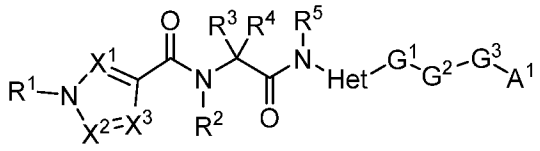
Формула I,

где

L представляет собой линкер;

B представляет собой деградационный фрагмент; и

A имеет структуру **Формулы II**:



Формула II,

где

X^1 представляет собой N или CH;

X^2 и X^3 независимо представляют собой N, CH или $C(CH_3)$;

R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 ацил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или $–SO_2R^6$;

каждый из R^2 и R^5 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^3 представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или связь между A и линкером;

R^4 представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или $–NR^7R^8$;

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

Het представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарилен;

G^1 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен;

G^2 отсутствует, представляет собой -O-, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_6 алкенилен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил C_1-C_6 алкилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил C_1-C_6 алкилен;

G^3 отсутствует, представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен, необязательно замещенный C_6-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен;

и

A^1 представляет собой H или связь между A и линкером,

при условии, что **формула II** содержит одну и только одну связь между A и линкером,

или его фармацевтически приемлемая соль.

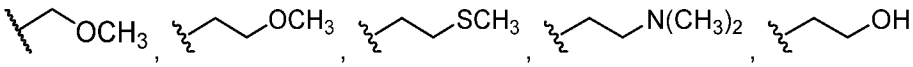
В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, и A^1 представляет собой связь между A и линкером. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой связь между A и линкером, и A^1 представляет собой H.

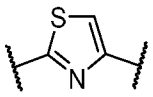
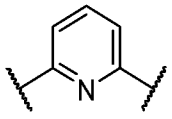
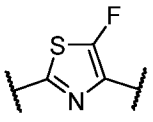
В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород.

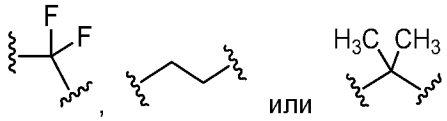
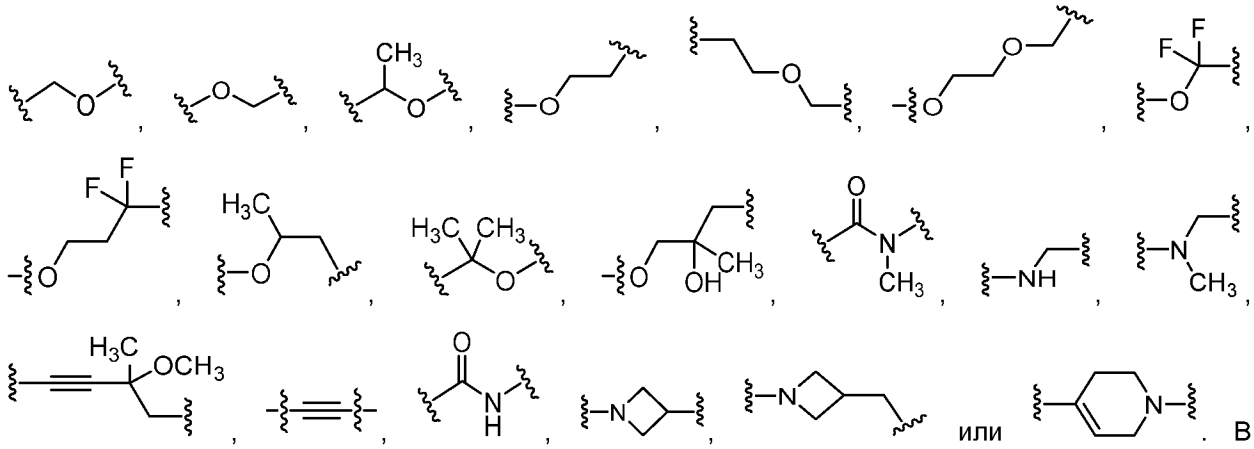
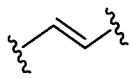
В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой водород. В других вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, например, метил.

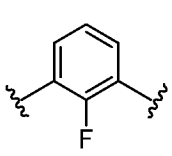
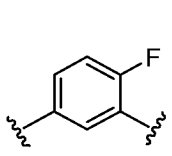
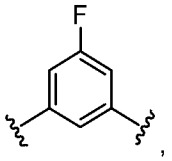
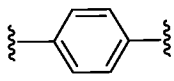
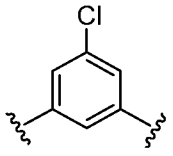
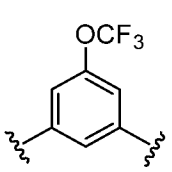
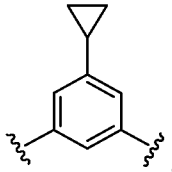
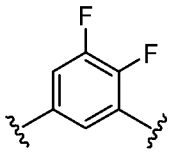
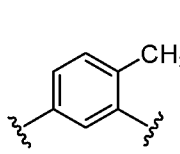
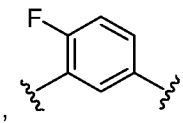
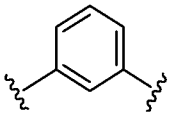
В некоторых вариантах реализации X^1, X^2 и X^3 представляют собой CH. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой N, а X^2 и X^3 представляют собой CH. В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой N, а X^1 и X^2 представляют собой CH. В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой N, а X^1 и X^3 представляют собой CH. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой CH, а X^2 и X^3 представляют собой $C(CH_3)$. В некоторых вариантах реализации X^1 и X^3 представляют собой CH, а X^2 представляет собой $C(CH_3)$.

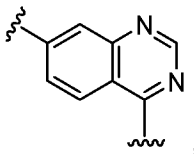
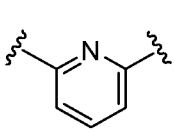
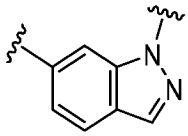
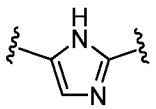
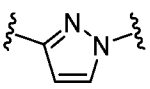
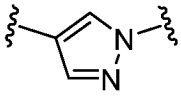
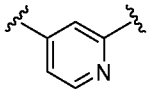
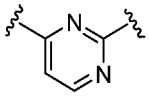
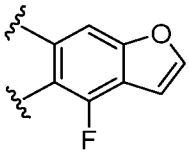
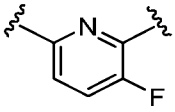
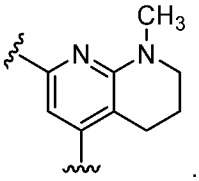
В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, например, R^3 представляет собой метил.

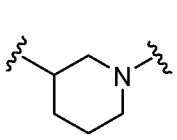
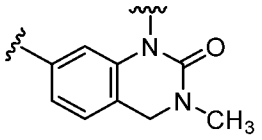
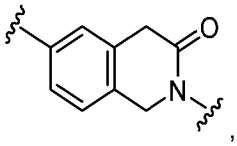
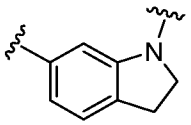
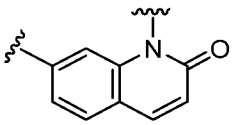
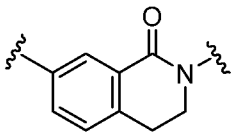
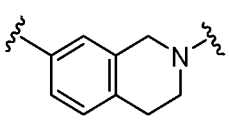
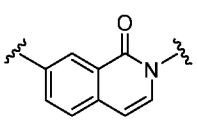
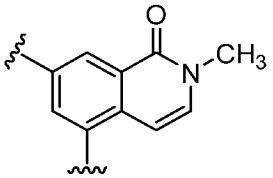
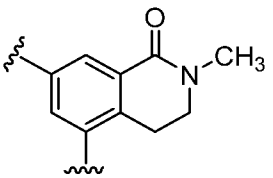
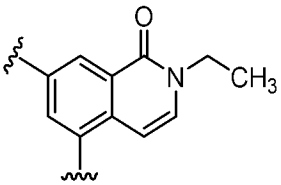
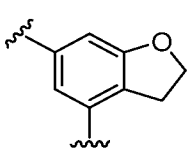
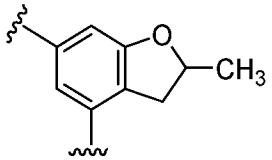
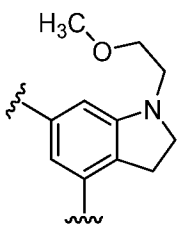
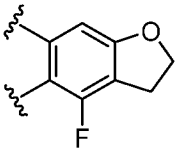
В дополнительных вариантах реализации R^4 представляет собой водород. В других вариантах реализации R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, например, метил, трет-бутил, изо-пропил, изо-бутил или трет-пентил. В дополнительных вариантах реализации R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, например,  .

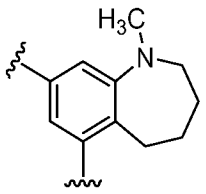
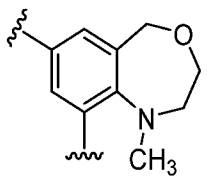
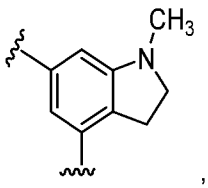
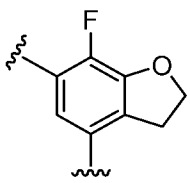
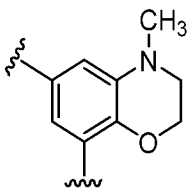
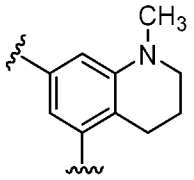
В некоторых вариантах реализации Het представляет собой  . В других вариантах реализации Het представляет собой  . В дополнительных вариантах реализации Het представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации G^2 отсутствует. В некоторых вариантах реализации G^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, например, G^2 представляет собой  . В дополнительных вариантах реализации G^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил C_1-C_6 алкилен, например,  . В конкретных вариантах реализации G^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкенилен, например,  .

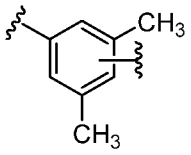
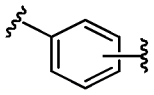
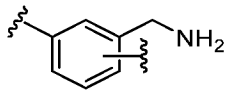
В некоторых вариантах реализации G^1 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен, например,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

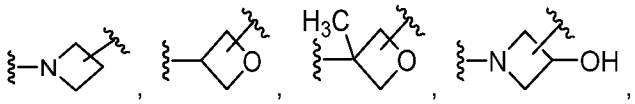
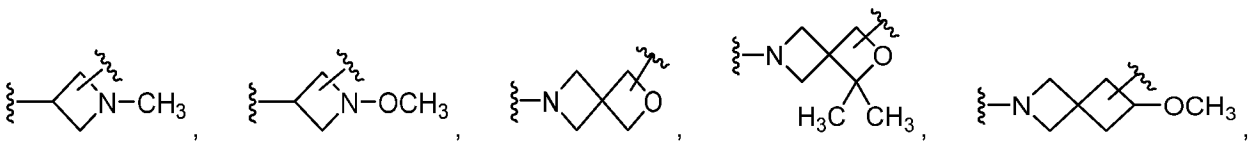
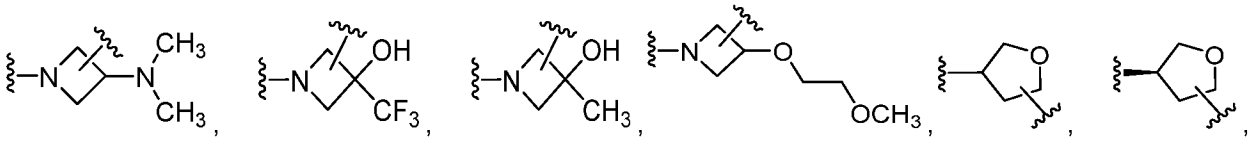
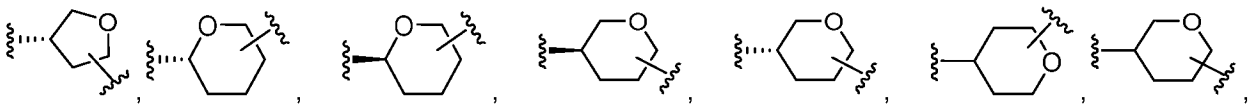
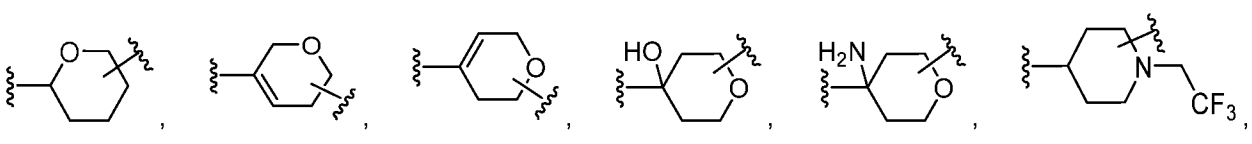
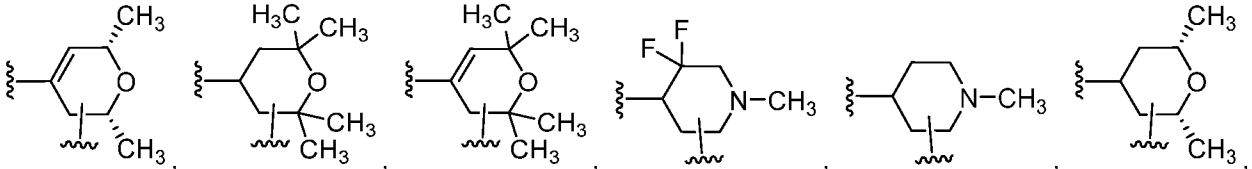
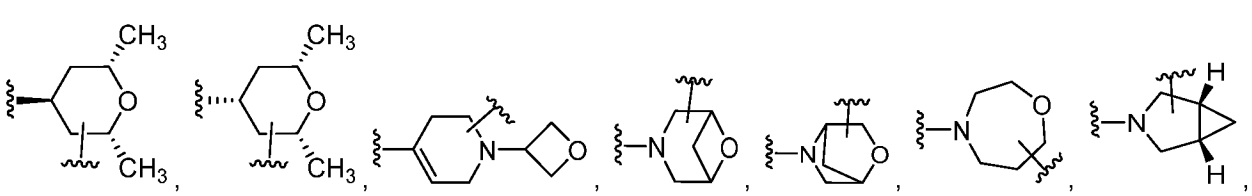
В других вариантах реализации G^1 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен, например,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

В дополнительных вариантах реализации G^1 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен, например,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

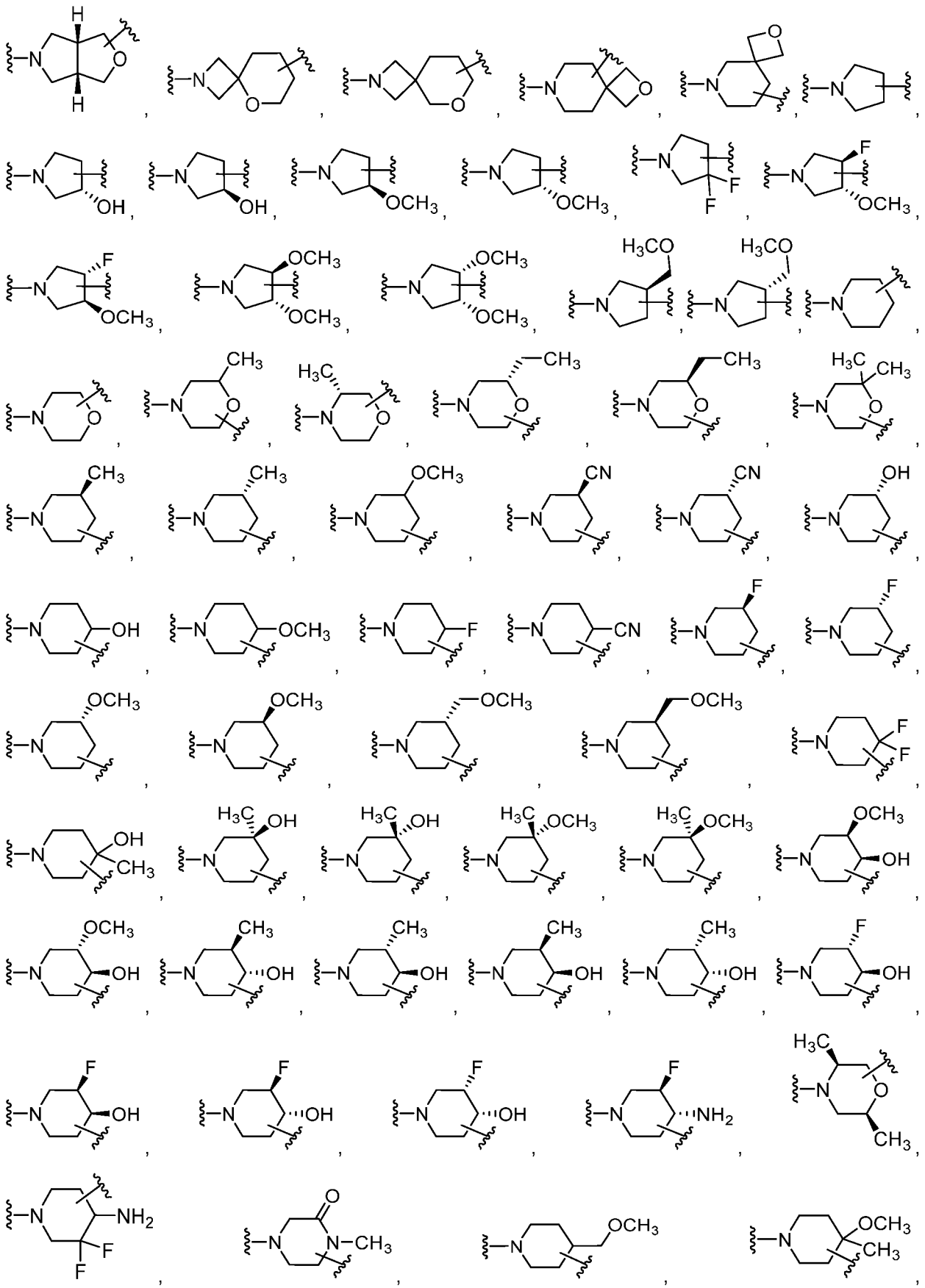





или

.

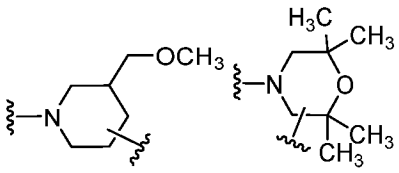
В некоторых вариантах реализации G^3 отсутствует.

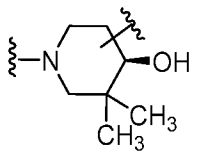
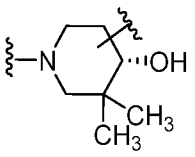
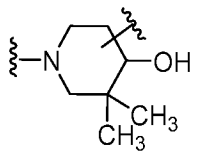
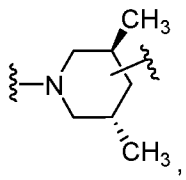
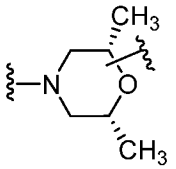
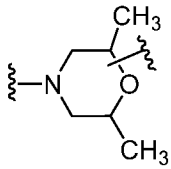
В дополнительных вариантах реализации G^3 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен, например, 

или

.

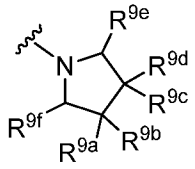
В дополнительных вариантах реализации G^3 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен, например, 







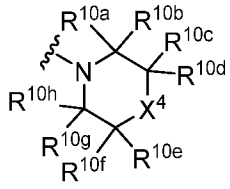
.



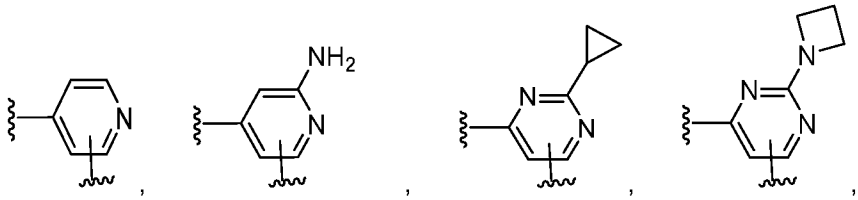
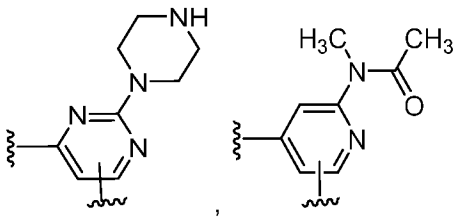








или . В некоторых вариантах реализации G^3 представляет собой

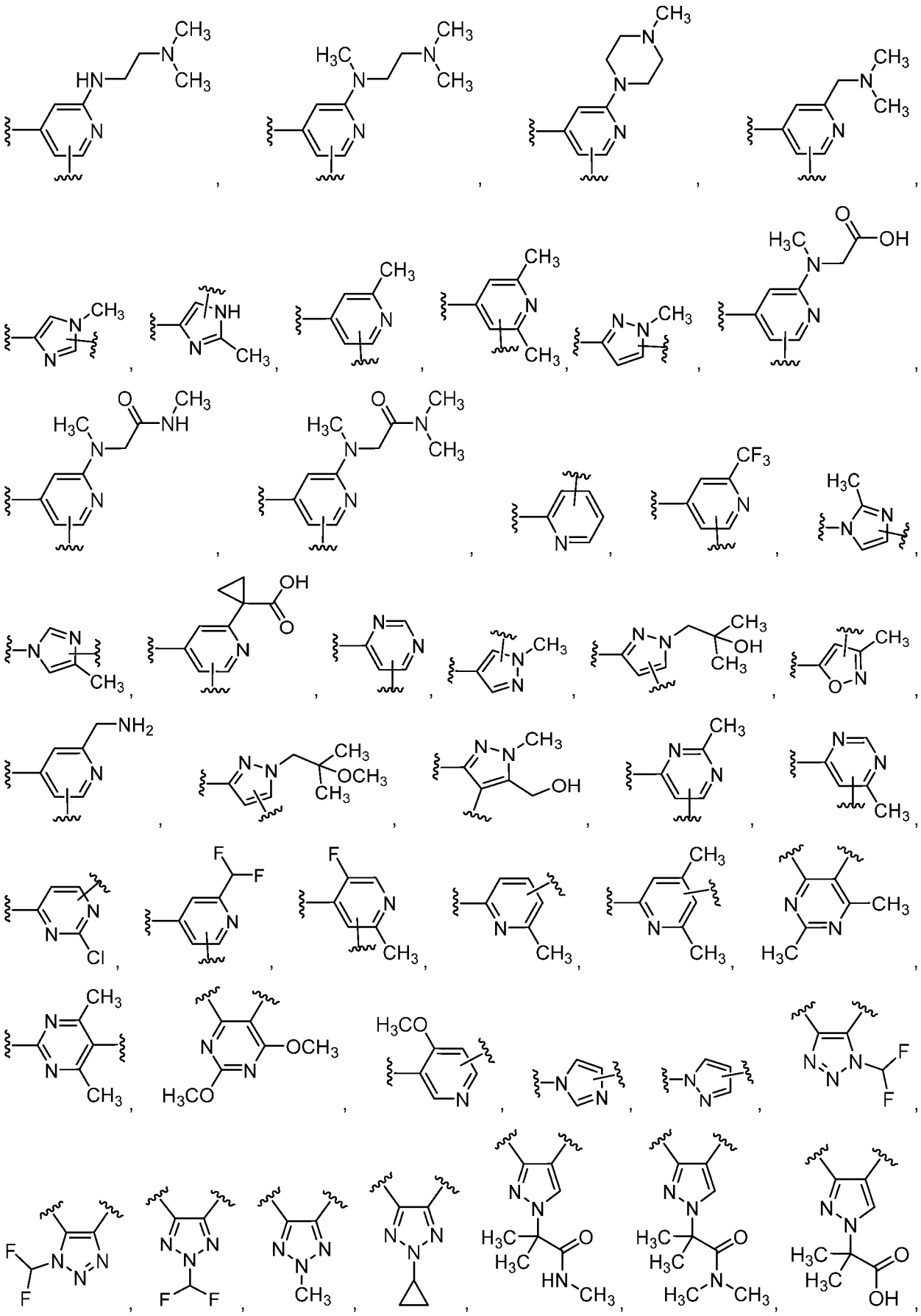

, где каждый из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} независимо представляет собой A^1, H, галоген, гидроксил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} гетероалкил; и каждый из R^{9e} и R^{9f} независимо представляет собой H или A^1. В других вариантах реализации G^3 представляет собой

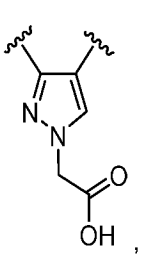
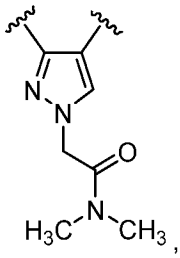
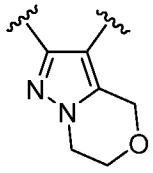
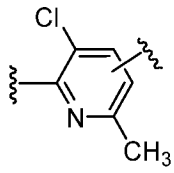
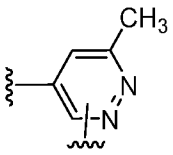
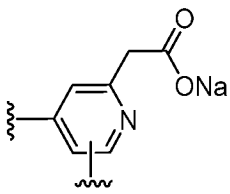
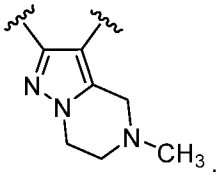

, где X^4 представляет собой O или $CR^{10i}R^{10j}$; и каждый из R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i} и R^{10j} независимо представляет собой H, галоген, циано, амино, гидроксил, аллил, гетероаллил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} гетероалкил, или два из них вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C =O.

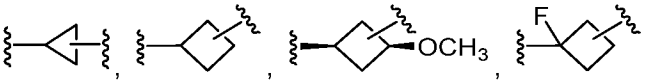
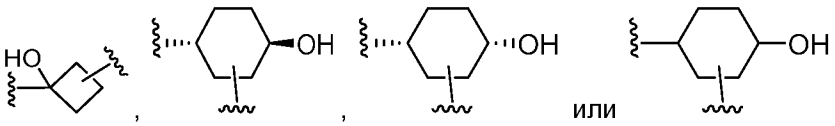
В других вариантах реализации G^3 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен, например,

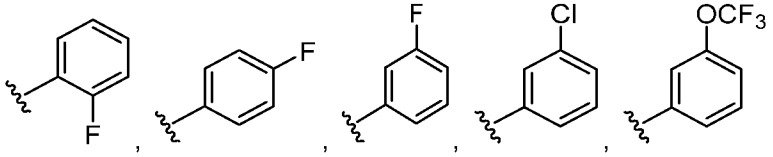
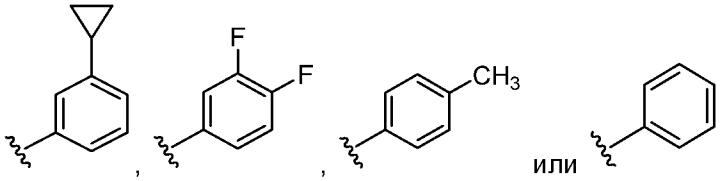



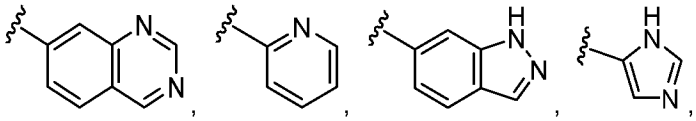
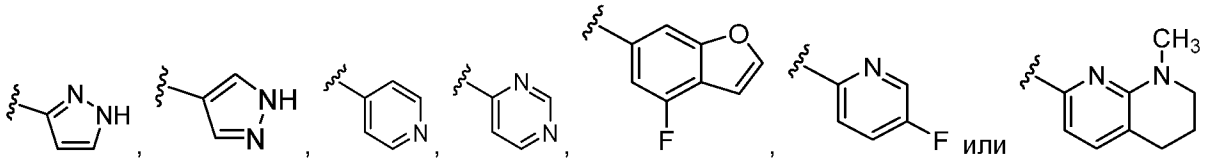
,

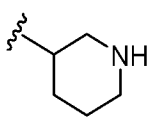
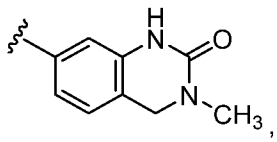
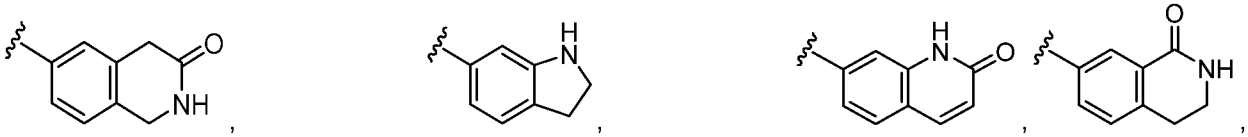


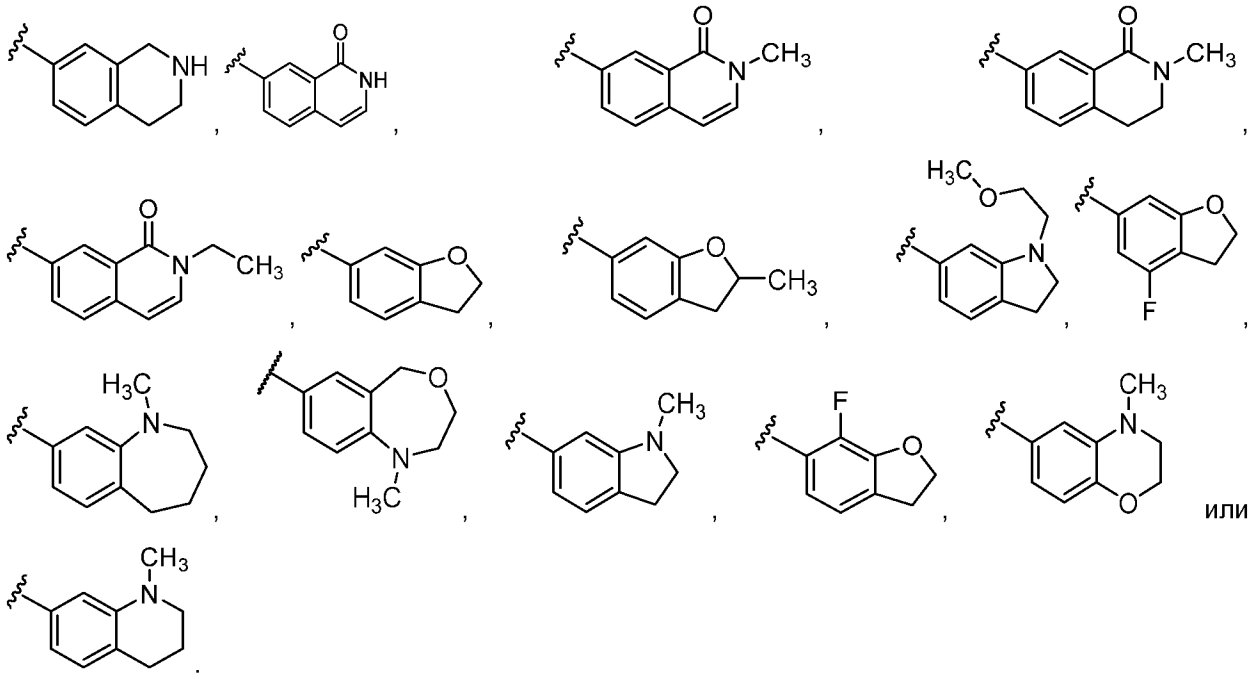






или


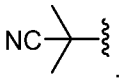
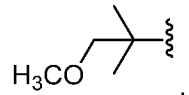
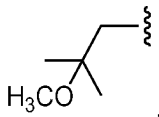
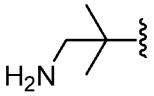
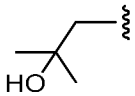
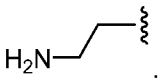
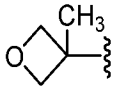
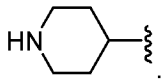
В дополнительных вариантах реализации G^3 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} циклоалкилен, например,


или

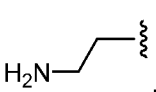
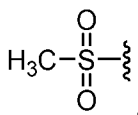
В некоторых вариантах реализации A^1, G^1, G^2 и G^3 вместе образуют необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, например,


или

В других вариантах реализации A^1, G^1, G^2 и G^3 вместе образуют необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, например,


или

В дополнительных вариантах реализации A^1, G^1, G^2 и G^3 вместе образуют необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, например,






В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород. В других вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 ацил, например, ацетил. В дополнительных вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, например, метил, трет-бутил, изо-пропил или  . В других вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, например,  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, например,  или  .

В дополнительных вариантах реализации R^1 представляет собой $–SO_2R^6$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, например, метил, изо-пропил или  . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой  .

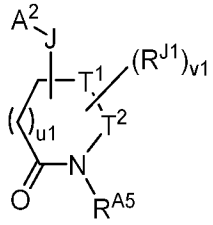
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент представляет собой фрагмент, связывающий убиквитинлигазу.

В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий убиквитинлигазу, содержит лиганд цереблона, лиганд IAP (ингибиторов апоптоза), лиганд гомолога мышиного двойного микробелка 2 (MDM2) или фон Гиппеля-Линдау (VHL), или его производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент представляет собой фрагмент, связывающий убиквитинлигазу.

В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий убиквитинлигазу, содержит лиганд цереблона, лиганд IAP (ингибиторов апоптоза), лиганд гомолога мышиного двойного микробелка 2 (MDM2) или фон Гиппеля-Линдау (VHL), или его производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру **формулы Y**:



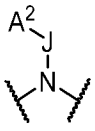
Формула Y,

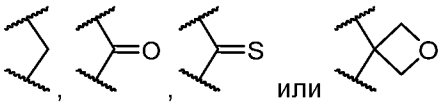
где

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

v1 равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u1 равен 1, 2 или 3;

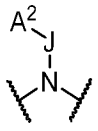
T^1 представляет собой связь или  ;

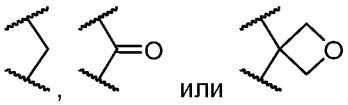
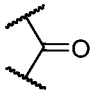
T^2 представляет собой  ;

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

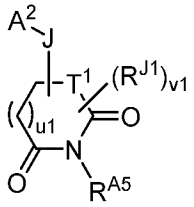
каждый R^{J1} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил; и

J отсутствует, представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклилен, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен, или его фармацевтически приемлемая соль.

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

В некоторых вариантах реализации T^2 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации T^2 представляет собой . В некоторых вариантах реализации T^2 представляет собой  .

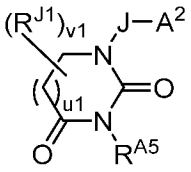
В некоторых вариантах реализации структура **формулы Y** имеет структуру **формулы Y1**:



Формула Y1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

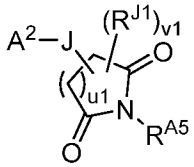
В некоторых вариантах реализации структура **формулы Y** имеет структуру **формулы Y2**:



Формула Y2,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы Y** имеет структуру **формулы Z**:

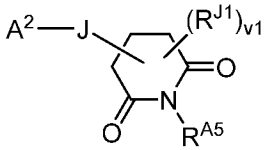


Формула Z,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации u1 равен 1. В некоторых вариантах реализации u1 равен 2. В некоторых вариантах реализации u1 равен 3.

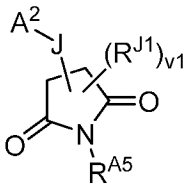
В некоторых вариантах реализации структура **формулы Z** имеет структуру **формулы AA**:



Формула AA,

или его фармацевтически приемлемая соль.

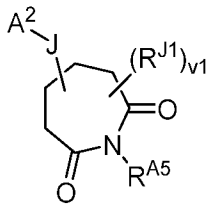
В некоторых вариантах реализации структура **формулы Z** имеет структуру **формулы AB**:



Формула AB,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы Z** имеет структуру **формулы AC**:

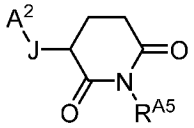


Формула AC,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации v1 равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации v1 равен 0. В некоторых вариантах реализации v1 равен 1. В некоторых вариантах реализации v1 равен 2. В некоторых вариантах реализации v1 равен 3.

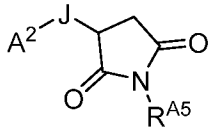
В некоторых вариантах реализации структура **формулы AA** имеет структуру **формулы AA1**:



Формула AA1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

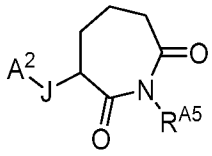
В некоторых вариантах реализации структура **формулы AB** имеет структуру **формулы AB1**:



Формула AB1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы AC** имеет структуру **формулы AC1**:



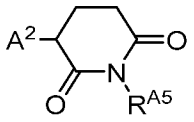
Формула AC1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

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

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

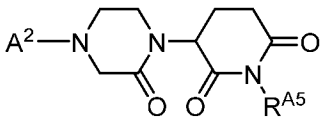
В некоторых вариантах реализации структура **формулы AA** имеет структуру **формулы AA2**:



Формула AA1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

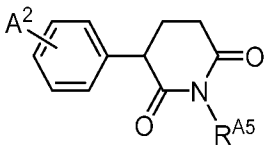
В некоторых вариантах реализации структура **формулы AA** имеет структуру **формулы AA3**:



Формула AA3,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы AA** имеет структуру **формулы AA4**:

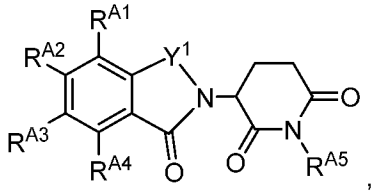


Формула AA4,

или его фармацевтически приемлемая соль.

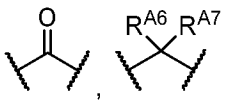
В некоторых вариантах реализации R^{A5} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A5} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R^{A5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^{A5} представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы AA** имеет структуру **формулы A**:



Формула A

где

Y^1 представляет собой  ;

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

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

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

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

; и

представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или C_2-C_9 гетероциклил, любой из которых необязательно замещен группой A^2, причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или

замещен группой A^2, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидроксил, тиол или необязательно замещенную аминогруппу; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} и/или R^{A3} и R^{A4} вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них, образуют

; и

представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или C_2-C_9 гетероциклил, любой из которых необязательно замещен группой A^2, причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или

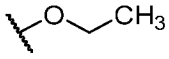
замещен группой A^2, или его фармацевтически приемлемая соль.

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

; и

представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, который необязательно замещен группой A^2, причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или

замещен группой A^2.

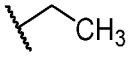
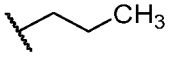
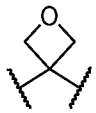
В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2, F, , , или  ; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} или R^{A3} и R^{A4} вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них, образуют ; и представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, который необязательно замещен группой A^2, причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или замещен группой A^2.

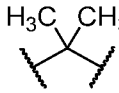
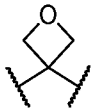
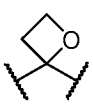
В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой A^2. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой A^2. В некоторых вариантах реализации R^{A3} представляет собой A^2. В некоторых вариантах реализации R^{A4} представляет собой A^2. В некоторых вариантах реализации R^{A5} представляет собой A^2.

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

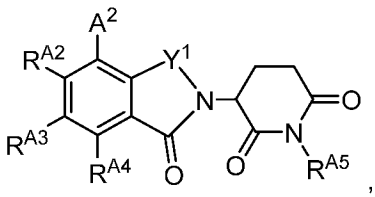
В некоторых вариантах реализации R^{A5} представляет собой H или . В некоторых вариантах реализации R^{A5} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^{A5} представляет собой .

В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой или . В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой .

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A6} и R^{A7} независимо представляет собой H, F, ,  или  ; или R^{A6} и R^{A7} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют , , или  .

В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой  , , , ,  или  .

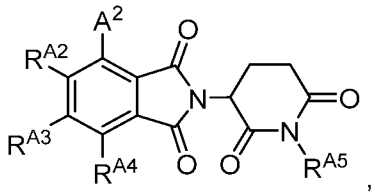
В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** имеет структуру **формулы A1**:



Формула A1

или его фармацевтически приемлемая соль.

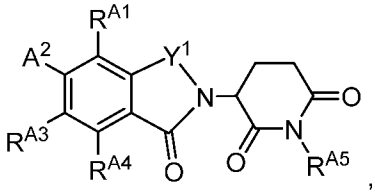
В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** имеет структуру **формулы A2**:



Формула A2

или его фармацевтически приемлемая соль.

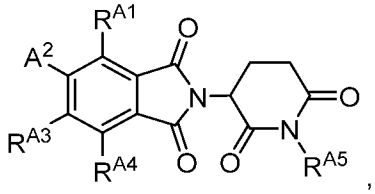
В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** имеет структуру **формулы A3**:



Формула A3

или его фармацевтически приемлемая соль.

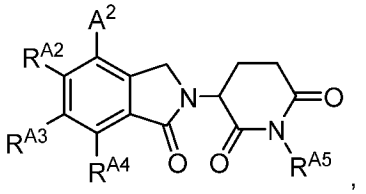
В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** имеет структуру **формулы A4**:



Формула A4

или его фармацевтически приемлемая соль.

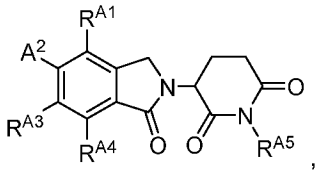
В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** имеет структуру **формулы A5**:



Формула A5

или его фармацевтически приемлемая соль.

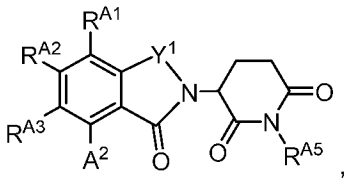
В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** имеет структуру **формулы A6**:



Формула A6

или его фармацевтически приемлемая соль.

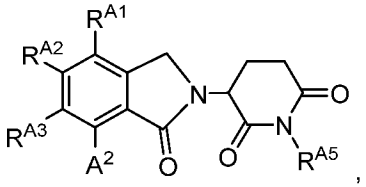
В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** имеет структуру **формулы A7**:



Формула A7

или его фармацевтически приемлемая соль.

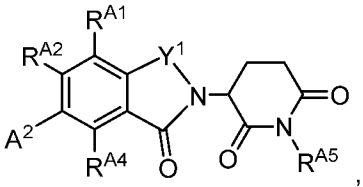
В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** имеет структуру **формулы A8**:



Формула A8

или его фармацевтически приемлемая соль.

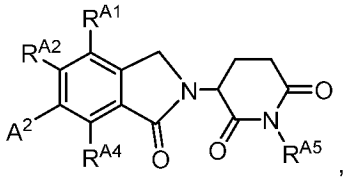
В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** имеет структуру **формулы A9**:



Формула A9

или его фармацевтически приемлемая соль.

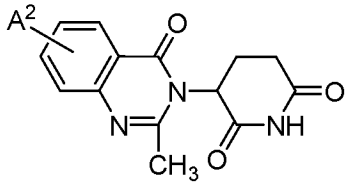
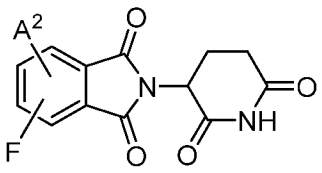
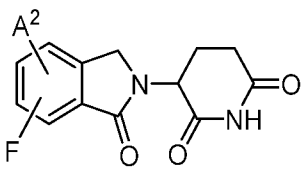
В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** имеет структуру **формулы A10**:

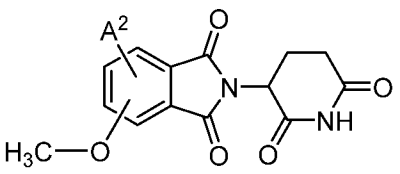
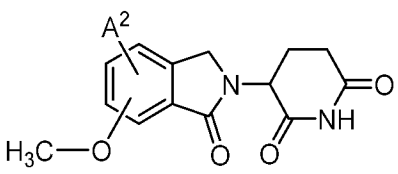
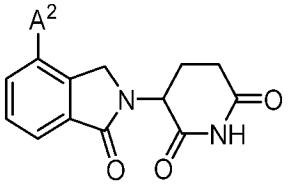
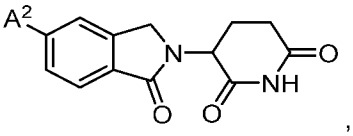
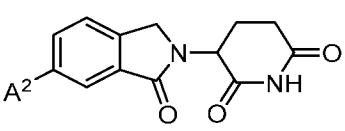
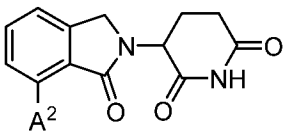
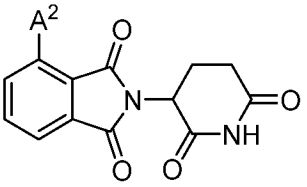
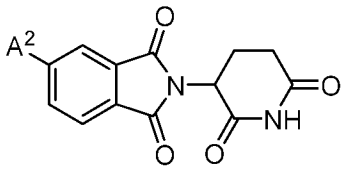


Формула A10

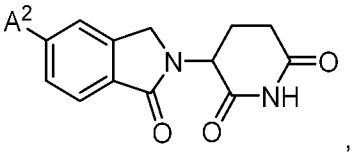
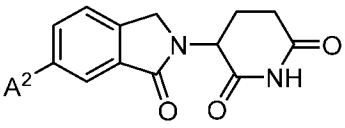
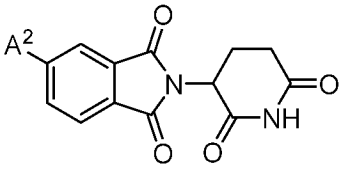
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** представляет собой

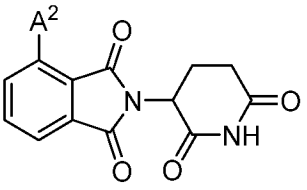
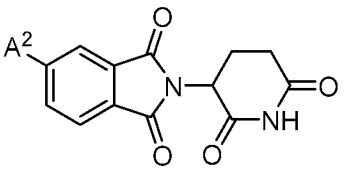




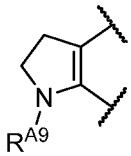
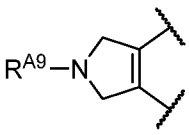







или

, или его производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы А** представляет собой

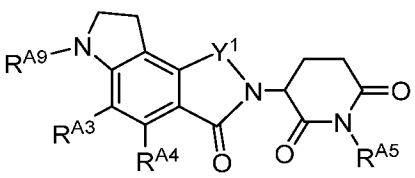
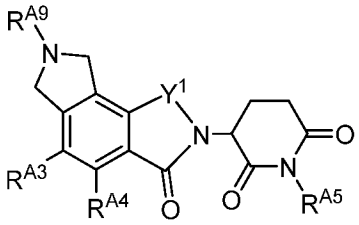
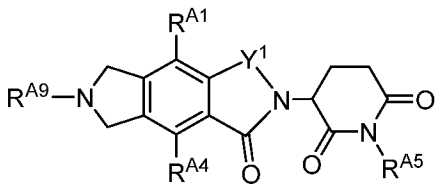


или

.

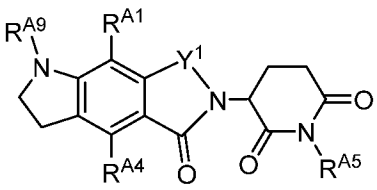
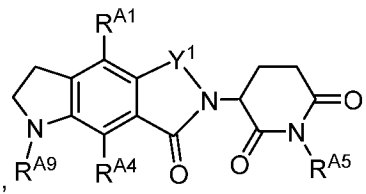
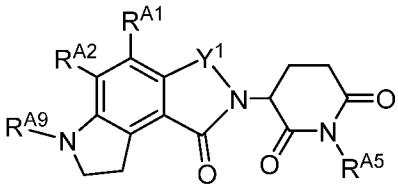
В некоторых вариантах реализации структура **формулы А** представляет собой

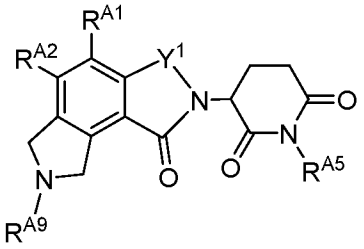

или

, или его производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации представляет собой  или  , где R^{A9} представляет собой H, A^2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы А** представляет собой

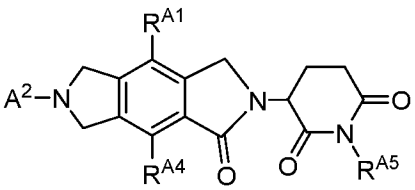
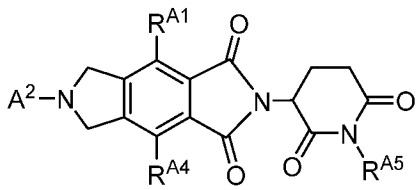




 ,  ,  или

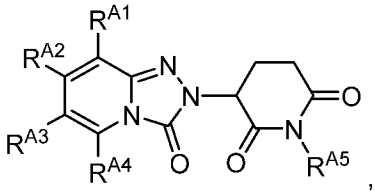
 .

В некоторых вариантах реализации R^{A9} представляет собой H, A^2 или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации, R^{A9} представляет собой H, A^2 или метил. В некоторых вариантах реализации R^{9A} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^{9A} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^{A9} представляет собой A^2.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы A** представляет собой

 или  .

В некоторых вариантах реализации структура **формулы AA** имеет структуру **формулы B**:

 ,

Формула B

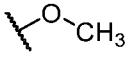
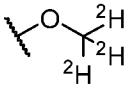
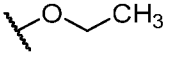
где

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

каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, необязательно замещенный -O-C_3-C_6 карбоциклил, гидроксил, тиол или необязательно замещенную аминогруппу; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} и/или R^{A3} и R^{A4} вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них, образуют ; и представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или C_2-C_9 гетероциклил, любой из которых необязательно замещен группой A^2, причем один из

R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или замещен группой A^2, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой H, A^2, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный -O-C_3-C_6 карбоциклил, гидроксил, необязательно замещенную аминогруппу; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} или R^{A3} и R^{A4} вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них, образуют ; и представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, который необязательно замещен группой A^2, причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или замещен группой A^2.

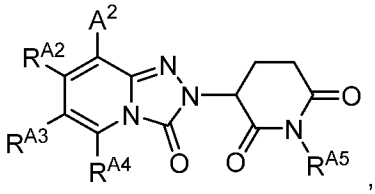
В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2, F, ,  ,  или  ; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} или R^{A3} и R^{A4} вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них, образуют ; и представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, который необязательно замещен группой A^2, причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или замещен группой A^2.

В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой A^2. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой A^2. В некоторых вариантах реализации R^{A3} представляет собой A^2. В некоторых вариантах реализации R^{A4} представляет собой A^2. В некоторых вариантах реализации R^{A5} представляет собой A^2.

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

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

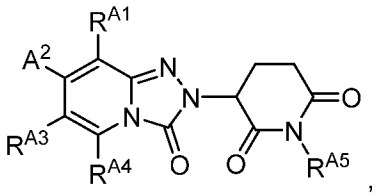
В некоторых вариантах реализации структура **формулы B** имеет структуру **формулы B1**:



Формула B1

или его фармацевтически приемлемая соль.

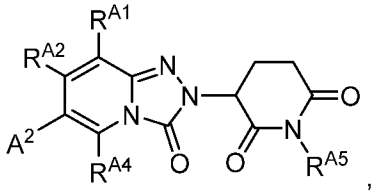
В некоторых вариантах реализации структура **формулы B** имеет структуру **формулы B2**:



Формула B2

или его фармацевтически приемлемая соль.

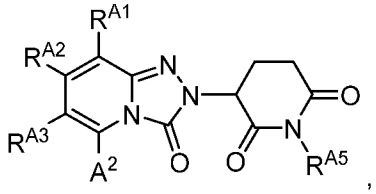
В некоторых вариантах реализации структура **формулы B** имеет структуру **формулы B3**:



Формула B3

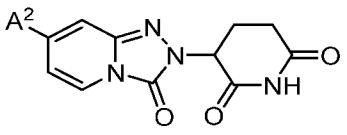
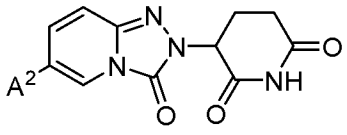
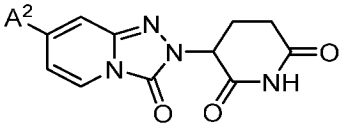
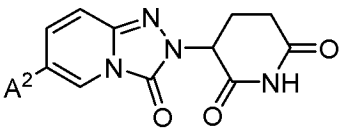
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы B** имеет структуру **формулы B4**:



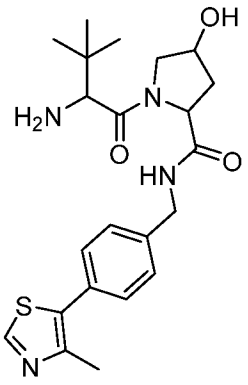
Формула B4

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы B** представляет собой  или  . В некоторых вариантах реализации структура **формулы B** представляет собой  . В некоторых вариантах реализации структура **формулы B** представляет собой  .

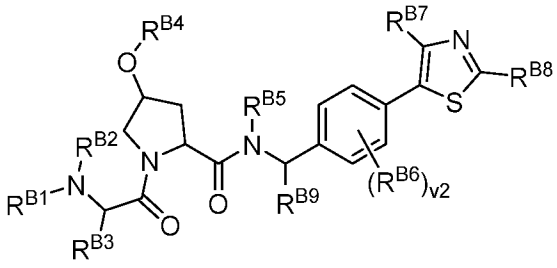
В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий убиквитинлигазу, содержит лиганд фон Гиппеля-Линдау.

В некоторых вариантах реализации лиганд фон Гиппеля-Линдау имеет структуру



или его производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру **формулы C**:



Формула C,

где

R^{B1} и R^{B9} независимо представляют собой H, A^2, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

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

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

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

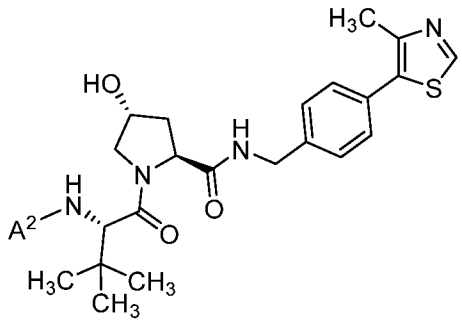
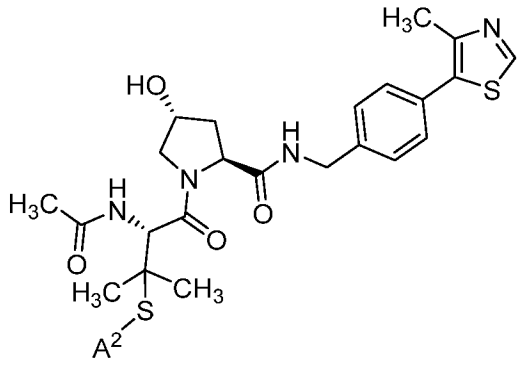
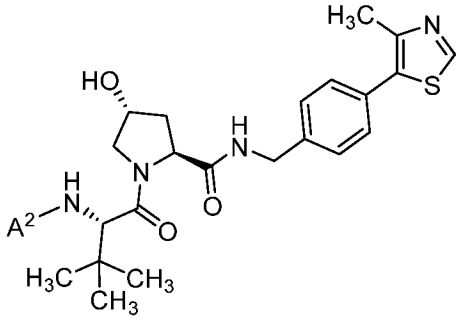
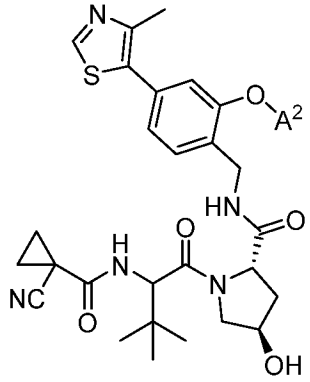
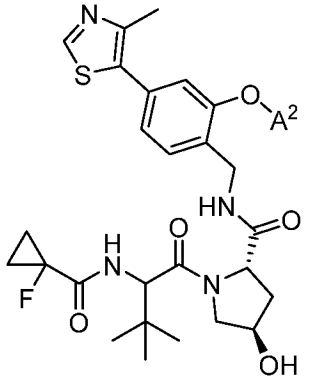
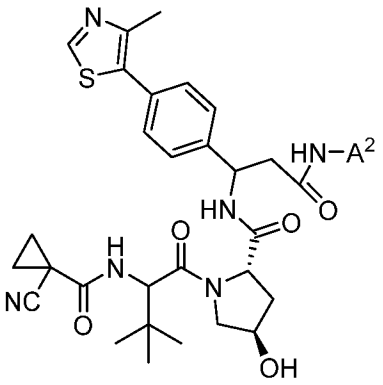
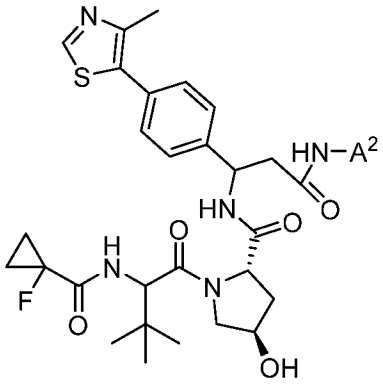
R^{B5} представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

v2 равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{B6} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокси, тиол или необязательно замещенную аминогруппу; и

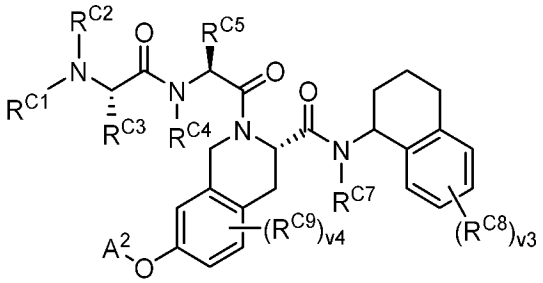
каждый из R^{B7} и R^{B8} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил,

причем один из R^{B1}, R^{B3}, R^{B6} и R^{B9} представляет собой A^2, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы C** представляет собой  или  , или его производное или аналог. В некоторых вариантах реализации структура **формулы C** представляет собой  . В некоторых вариантах реализации структура **формулы C** представляет собой  или  . В некоторых вариантах реализации структура **формулы C** представляет собой  или  .

В некоторых вариантах реализации фрагмент деструктора представляет собой фрагмент деструктора, описанный в публикации международного патента № WO2019/195201, фрагменты деструкторов из которой включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации фрагмент деструктора содержит структуру **формулы D**:



Формула D,

где

A^2 представляет собой связь между B и линкером;

каждый из R^{C1}, R^{C2} и R^{C7} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

R^{C3} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил;

R^{C5} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил;

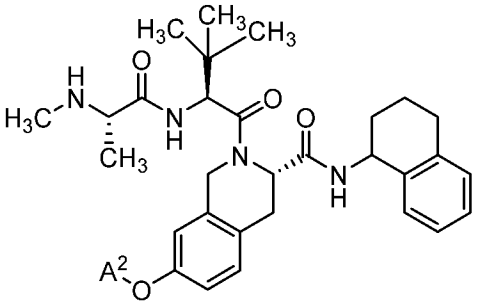
v3 равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{C8} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокси, тиол или необязательно замещенную аминогруппу;

v4 равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

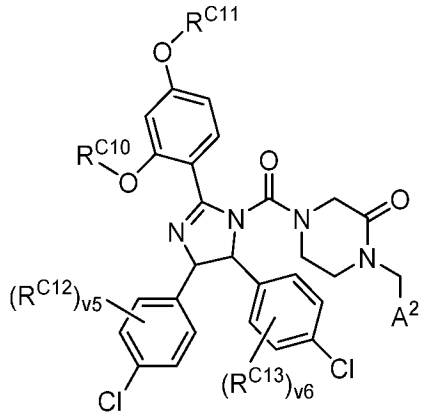
каждый R^{C9} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокси, тиол или необязательно замещенную аминогруппу, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы D** представляет собой



, или его производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации фрагмент деструктора содержит структуру **формулы E**:



Формула E,

где

A^2 представляет собой связь между B и линкером;

каждый из of R^{C10} и R^{C11} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил;

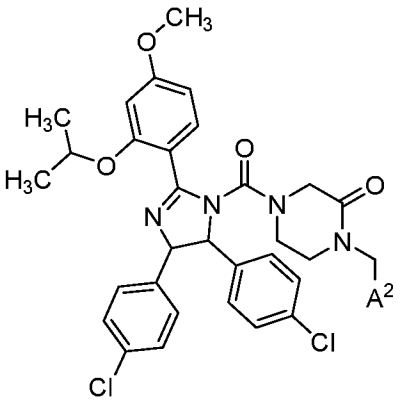
v5 равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{C12} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокси, тиол или необязательно замещенную аминогруппу;

v6 равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

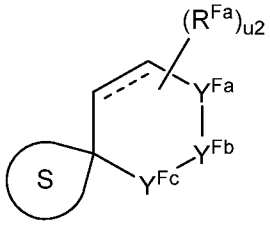
каждый R^{21} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокси, тиол или необязательно замещенную аминогруппу, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации структура **формулы E** представляет собой



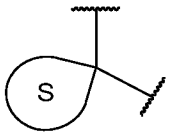
или его производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру **формулы FA**:

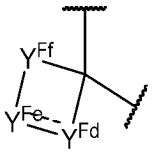


Формула FA,

где



представляет собой



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

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

u2 равен 0, 1, 2 или 3;

A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером;

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

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

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

каждый из R^{Fb}, R^{Fc}, R^{Fd} и R^{Fe} независимо представляет собой H, алкил, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, гетероарил, карбоциклил, гидроксил, алкокси, амино, —NHалкил или —$N(алкил)_2$;

или R^{Fb} и R^{Fc} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный спирокарбоциклилен или 4-, 5- или 6-членный спирогетероциклилен, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Fd} и R^{Fe} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный спирокарбоциклилен или 4-, 5- или 6-членный спирогетероциклилен, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O; и

или R^{Fd} и R^{Fb} вместе с атомами углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо с мостиком из 1, 2, 3 или 4 атомов углерода;

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

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

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

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

при этом смежные атомы углерода в Y^{Fe} могут быть присоединены одинарной или двойной связью;

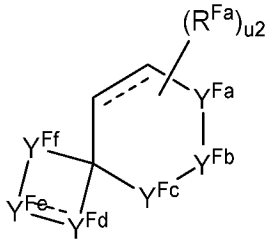
каждый R^{FF1} независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, карбоциклил, галоген, гидроксил, амино, циано, алкокси, арил, гетероарил, гетероциклил, алкиламино, алкилгидроксил или галогеналкил;

каждый R^{FF2} независимо представляет собой алкил, алкен, алкин, галоген, гидроксил, алкокси, азид, амино, —C(O)H, —C(O)OH, —C(O)(алифатическая группа, включая алкил), —C(O)O(алифатическая группа, включая алкил), —NH(алифатическая группа, включая алкил), —N(алифатическая группа, включая алкил)(алифатическая группа, включая алкил), —$NHSO_2$алкил, —N(алкил)SO_2алкил, —$NHSO_2$арил, —N(алкил)SO_2арил, —$NHSO_2$алкенил, —N(алкил)SO_2алкенил, —$NHSO_2$алкинил, —N(алкил)SO_2алкинил, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, гетероарил, гетероциклическую группу, карбоциклическую группу, циано, нитро, нитрозо, —SH, —Sалкил или галогеналкил; и

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

причем если Y^{Fd} или Y^{Ff} замещен группой A^2, то Y^{Fe} представляет собой связь, или его фармацевтически приемлемая соль.

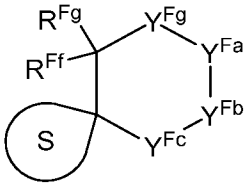
В некоторых вариантах реализации соединение **формулы FA** имеет структуру **формулы FA1**:



Формула FA1,

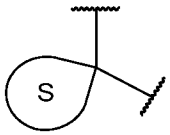
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру **формулы FB**:

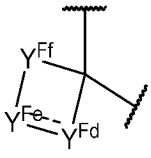


Формула FB,

где



представляет собой



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

A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером;

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

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

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

каждый из R^{Fb}, R^{Fc}, R^{Fd}, R^{Fe}, R^{Ff} и R^{Fg} независимо представляет собой H, алкил, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, гетероарил, карбоциклил, гидроксил, алкокси, амино, —NHалкил или —$N(алкил)_2$;

или R^{Fb} и R^{Fc} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный спирокарбоциклилен или 4-, 5- или 6-членный спирогетероциклилен, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Fd} и R^{Fe} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный спирокарбоциклилен или 4-, 5- или 6-членный спирогетероциклилен, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Ff} и R^{Fg} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный спирокарбоциклилен или 4-, 5- или 6-членный спирогетероциклилен, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{Fd} и R^{Fb} вместе с атомами углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо с мостиком из 1, 2, 3 или 4 атомов углерода;

или R^{Fd} и R^{Ff} вместе с атомами углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо с мостиком из 1, 2, 3 или 4 атомов углерода;

или R^{Fb} и R^{Fg} вместе с атомами углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо с мостиком из 1, 2, 3 или 4 атомов углерода;

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

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

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

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

при этом смежные атомы углерода в Y^{Fe} могут быть присоединены одинарной или двойной связью;

каждый R^{FF1} независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, карбоциклил, галоген, гидроксил, амино, циано, алкокси, арил, гетероарил, гетероциклил, алкиламино, алкилгидроксил или галогеналкил;

каждый R^{FF2} независимо представляет собой алкил, алкен, алкин, галоген, гидроксил, алкокси, азид, амино,

—C(O)H, —C(O)OH, —C(O)(алифатическая группа, включая алкил), —C(O)O(алифатическая группа, включая алкил),

—NH(алифатическая группа, включая алкил), —N(алифатическая группа, включая алкил)(алифатическая группа, включая алкил), —$NHSO_2$алкил,

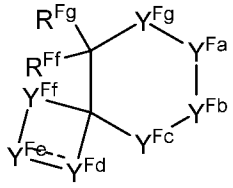
—N(алкил)SO_2алкил, —$NHSO_2$арил, —N(алкил)SO_2арил, —$NHSO_2$алкенил, —N(алкил)SO_2алкенил,

—$NHSO_2$алкинил, —N(алкил)SO_2алкинил, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, гетероарил, гетероциклическую группу, карбоциклическую группу, циано, нитро, нитрозо, —SH, —Sалкил или галогеналкил; и

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

причем если Y^{Fd} или Y^{Ff} замещен группой A^2, то Y^{Fe} представляет собой связь, или его фармацевтически приемлемая соль.

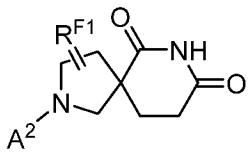
В некоторых вариантах реализации соединение **формулы FB** имеет структуру **формулы FB1**:



Формула FB1,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру **формулы F1**:

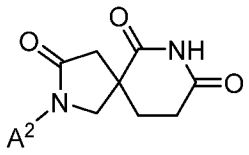
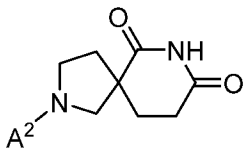


Формула F1,

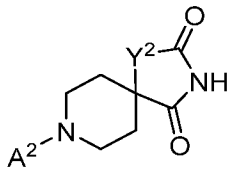
где A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером, и R^{F1} отсутствует или представляет собой O, или его фармацевтически приемлемая соль.

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

В некоторых вариантах реализации структура **формулы F1** представляет собой

 или  .

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру **формулы F2**:

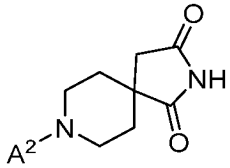
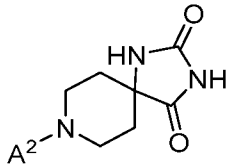


Формула F2,

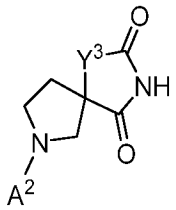
где A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером, и Y^2 представляет собой CH_2 или NH, или его фармацевтически приемлемая соль.

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

В некоторых вариантах реализации структура **формулы F2** представляет собой

 или  .

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру **формулы G**:

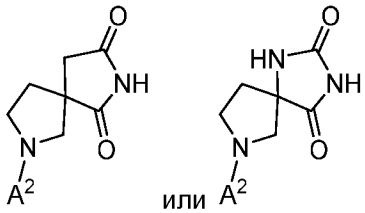


Формула G,

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

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

В некоторых вариантах реализации структура **формулы G** представляет собой



.

Деградационный фрагмент может также включать структуры, представленные, например, в WO2017/197036; WO2019/204354, WO2019/236483, WO2020/010177; и WO2020/010227, каждый из которых в полном объеме включен посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации линкер имеет структуру **формулы III**:

$$A^1\text{-}(B^1)_f\text{-}(C^1)_g\text{-}(B^2)_h\text{-}(D)\text{-}(B^3)_i\text{-}(C^2)_j\text{-}(B^4)_k\text{–}A^2$$

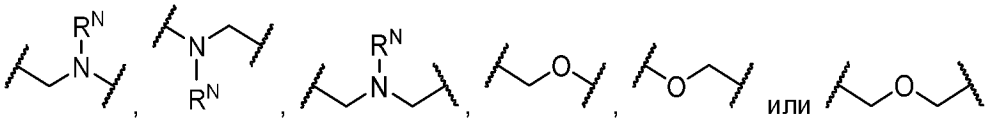
Формула III

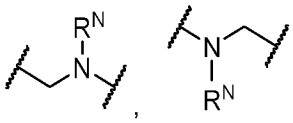
где A^1 представляет собой связь между A и линкером; A^2 представляет собой связь между линкером и B; каждый из B^1, B^2, B^3 и B^4 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_2 алкил, необязательно замещенный C_1-C_2 гетероалкил, O, S, $S(O)_2$ или NR^N; каждый R^N независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{2-4} алкенил, необязательно замещенный C_{2-4} алкинил, необязательно замещенный C_{2-6} гетероциклил, необязательно замещенный C_{6-12} арил или необязательно замещенный C_{1-7} гетероалкил; каждый из C^1 и C^2 независимо представляет собой карбонил, тиокарбонил, сульфонил или фосфорил; каждый из f, g, h, i, j и k независимо равен 0 или 1; и D представляет собой необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный C_{2-12} алкенил, необязательно замещенный C_{2-12} алкинил, необязательно замещенный C_2-C_{12} полиэтиленгликоль или необязательно замещенный C_{1-12} гетероалкил, или химическую связь, связывающую $A^1\text{-}(B^1)_f\text{-}(C^1)_g\text{-}(B^2)_h$- с -$(B^3)_i\text{-}(C^2)_j\text{-}(B^4)_k\text{–}A^2$.

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

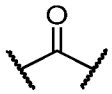
В некоторых вариантах реализации каждый R^N независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_4 алкил.

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

В некоторых вариантах реализации каждый из B^1 и B^4 независимо представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации B^1 представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации каждый из C^1 и C^2 независимо представляет собой .

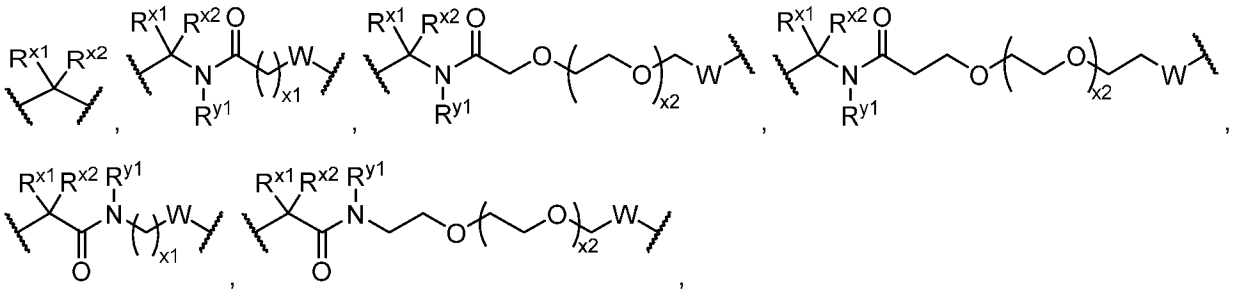
В некоторых вариантах реализации C^1 представляет собой  .

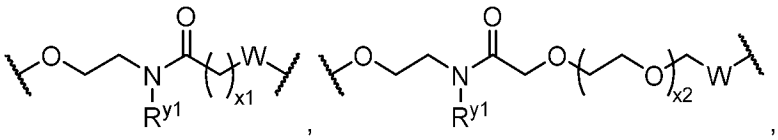
В некоторых вариантах реализации B^2 представляет собой NR^N. В некоторых вариантах реализации B^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкил.

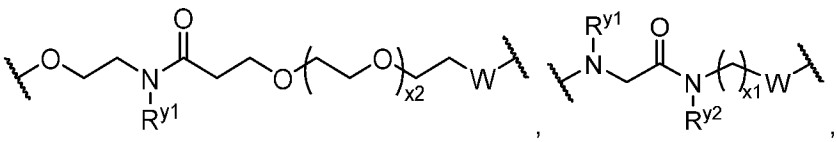
В некоторых вариантах реализации f равен 0. В некоторых вариантах реализации f равен 1. В некоторых вариантах реализации g равен 1. В некоторых вариантах реализации h равен 0. В некоторых вариантах реализации h равен 1. В некоторых вариантах реализации i равен 0. В некоторых вариантах реализации j равен 0. В некоторых вариантах реализации k равен 0.

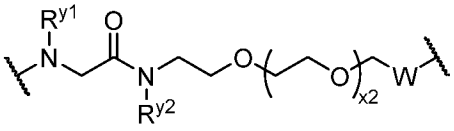
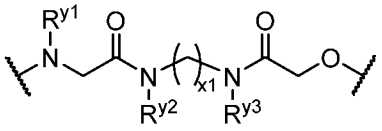
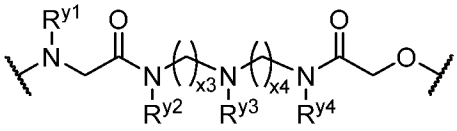
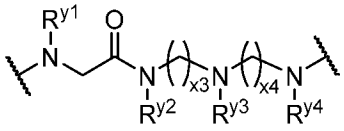
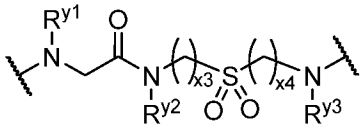
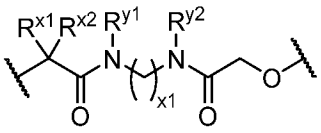
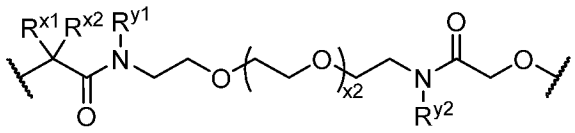
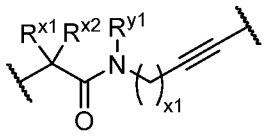
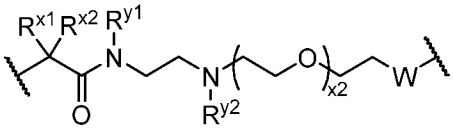
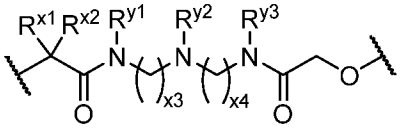
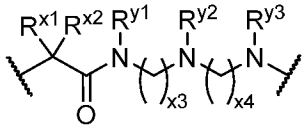
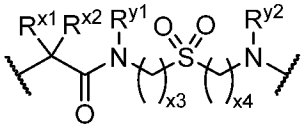
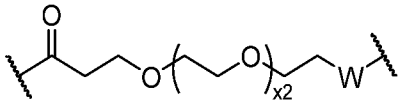
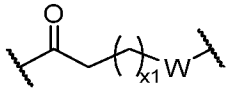
В некоторых вариантах реализации D представляет собой необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный C_2-C_{12} полиэтиленгликоль или необязательно замещенный C_{1-12} гетероалкил. В некоторых вариантах реализации D представляет собой химическую связь, связывающую A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$- c -$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$–A^2.

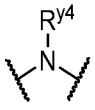
В некоторых вариантах реализации линкер имеет структуру

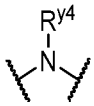






5 , где x1 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14; x2 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; x3 равен 1 или 2; x4 равен 1 или 2; W представляет собой , или  ; каждый из R^{x1} и R^{x2} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил, или R^{x1} и R^{x2} 10 вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил; и каждый из R^{y1}, R^{y2}, R^{y3} и R^{y4} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

15 В некоторых вариантах реализации W представляет собой . В некоторых вариантах реализации W представляет собой . В некоторых вариантах реализации W представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{x1} и R^{x2} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил 20 или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{x1} и R^{x2} независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{x1} и R^{x2} независимо представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации R^{x1} и R^{x2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил.

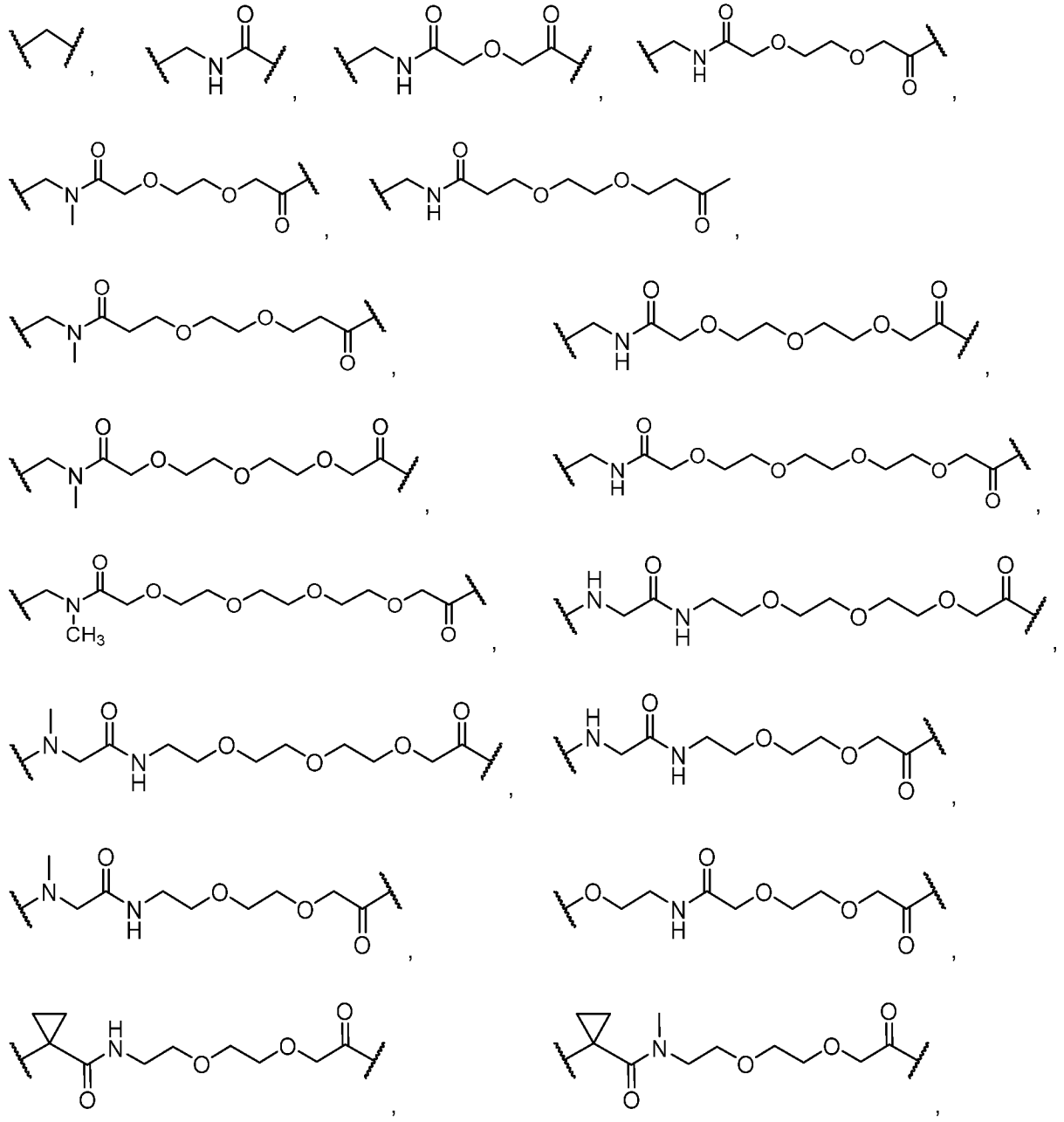
В некоторых вариантах реализации R^{x1} и R^{x2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

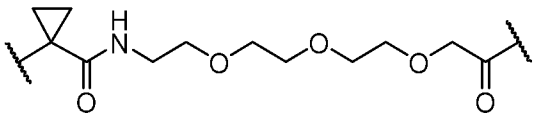
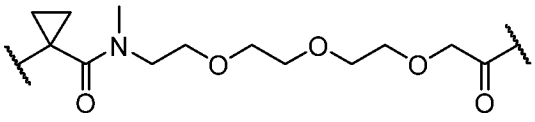
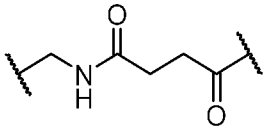
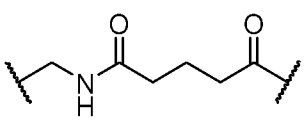
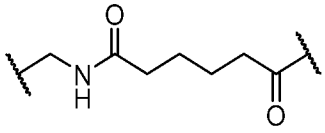
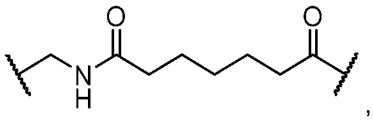
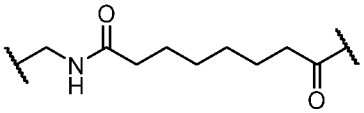
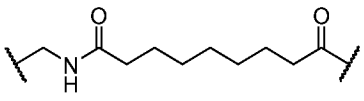
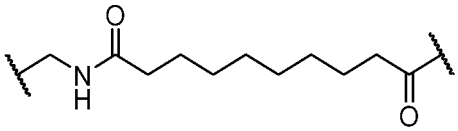
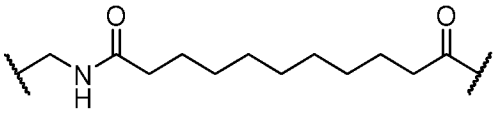
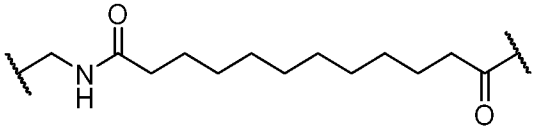
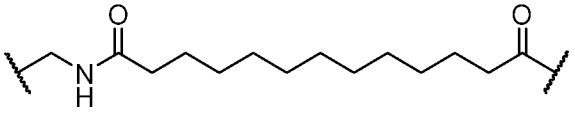
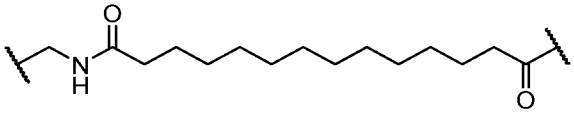
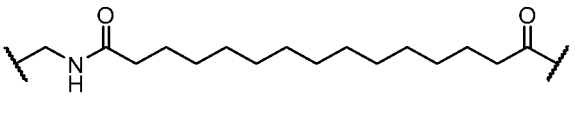
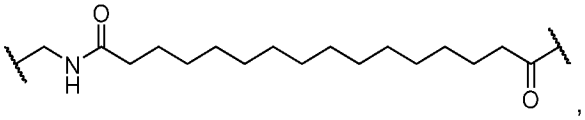
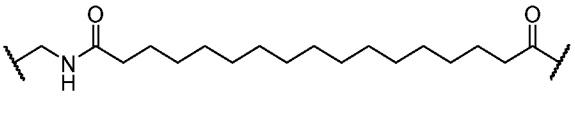
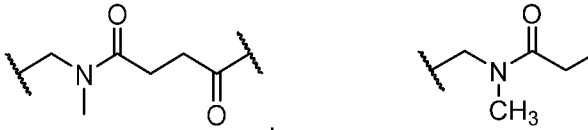
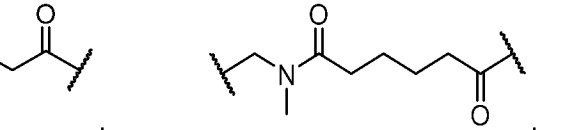
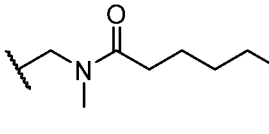
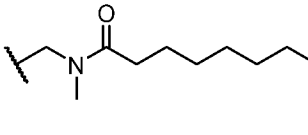
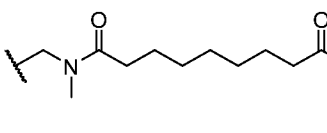
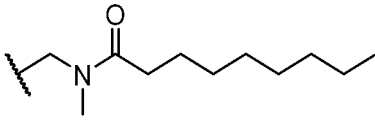
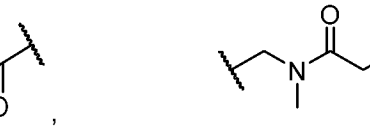
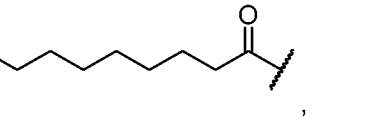
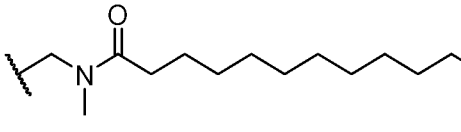
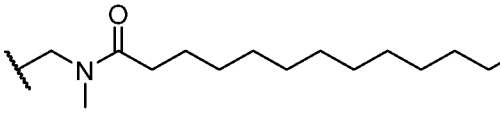
В некоторых вариантах реализации R^{x1} и R^{x2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропил.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{y1}, R^{y2}, R^{y3} и R^{y4} независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{y1}, R^{y2}, R^{y3} и R^{y4} независимо представляет собой H или метил.

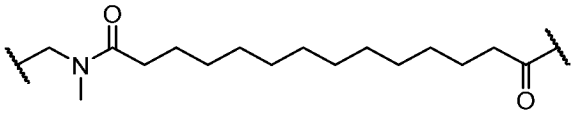
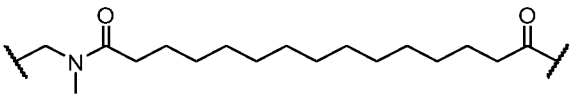
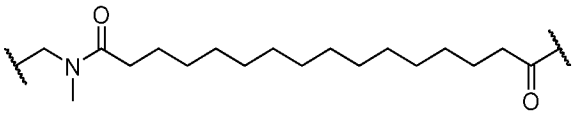
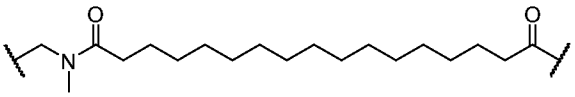
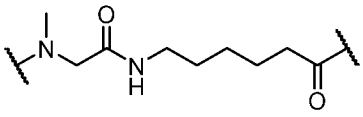
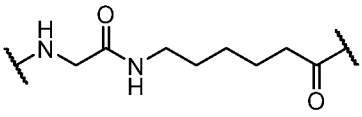
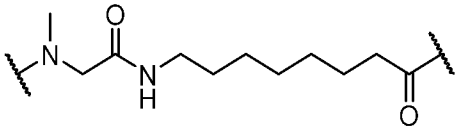
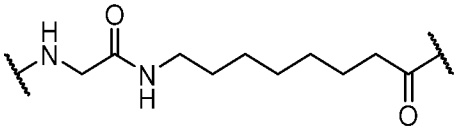
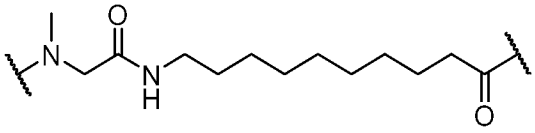
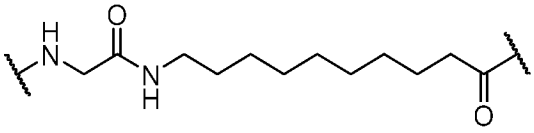
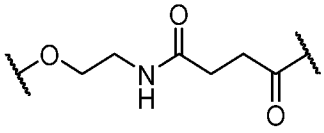
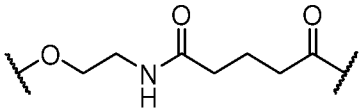
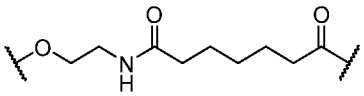
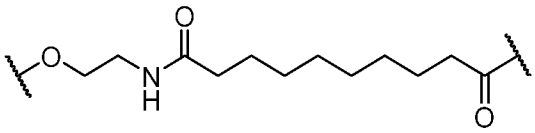
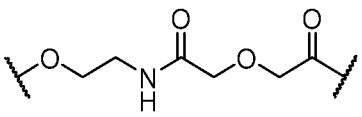
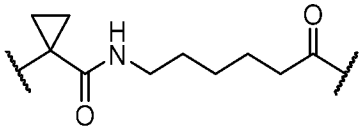
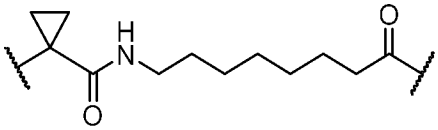
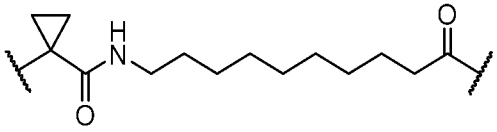
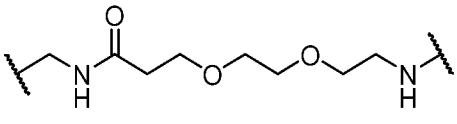
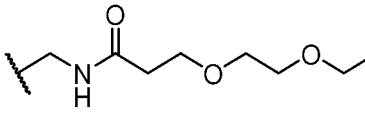
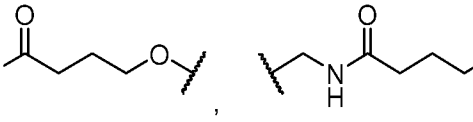
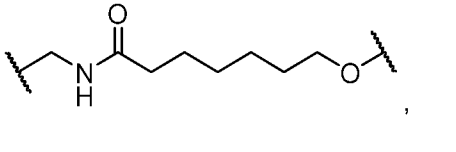
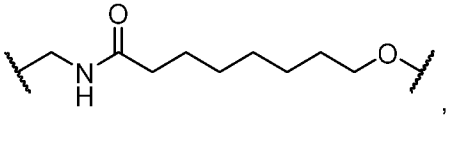
В некоторых вариантах реализации линкер имеет структуру




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

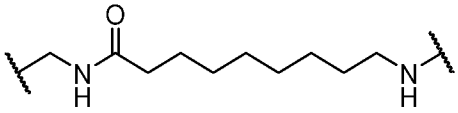
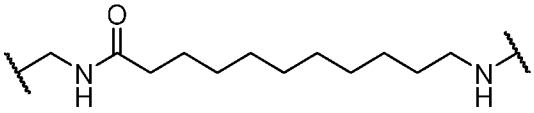
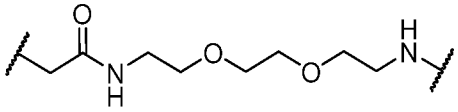
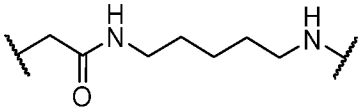
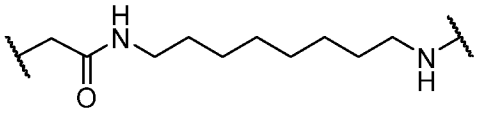
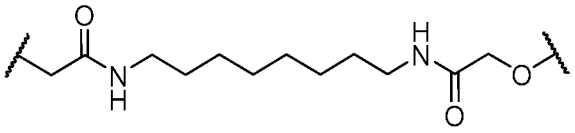
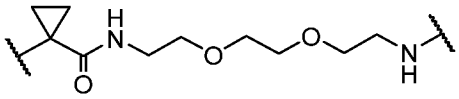
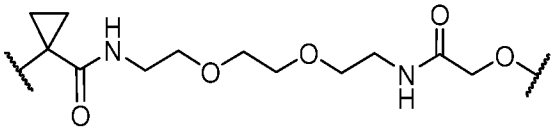
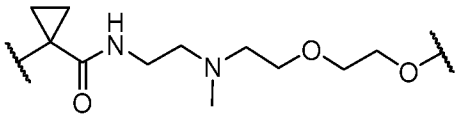
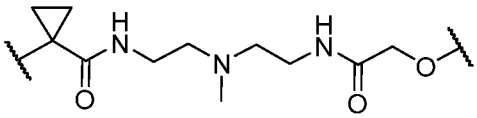
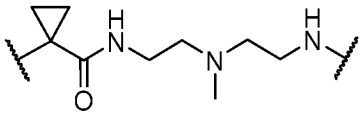
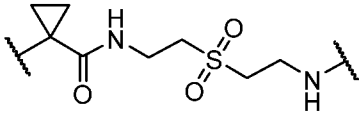
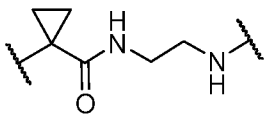
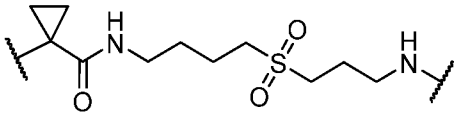
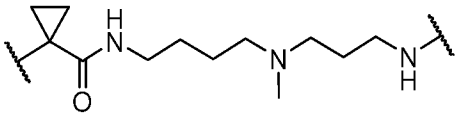
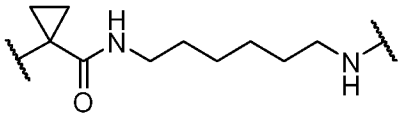
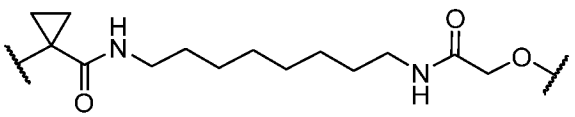
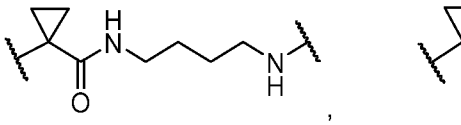
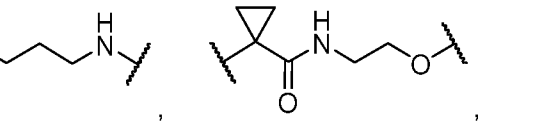
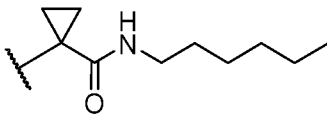
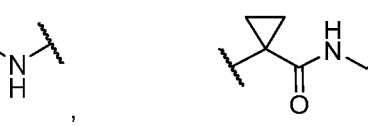
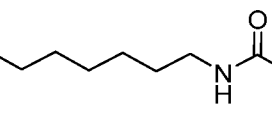
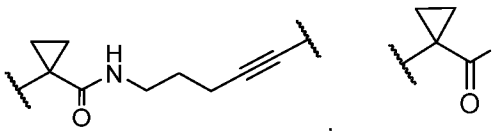
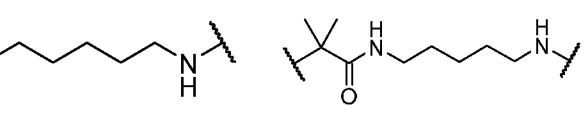
,

,

,

,

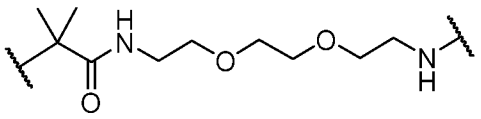
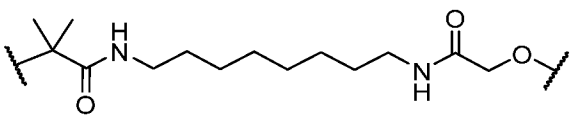
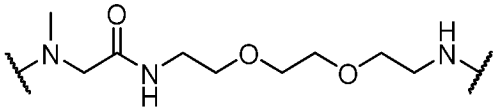
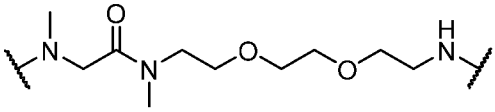
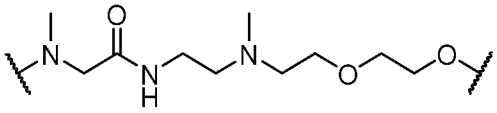
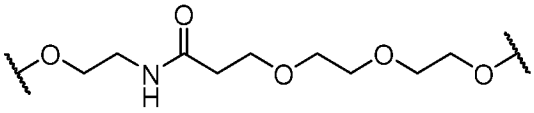
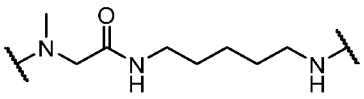
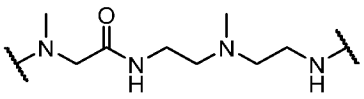
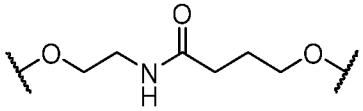
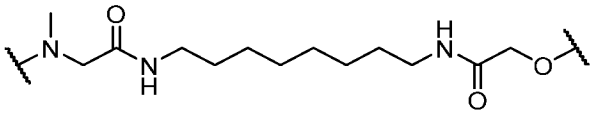
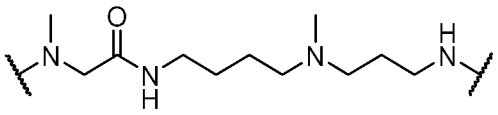
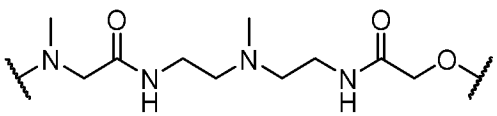
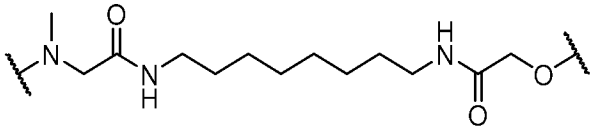
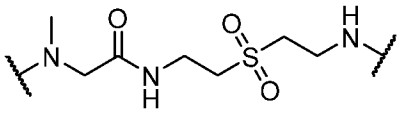
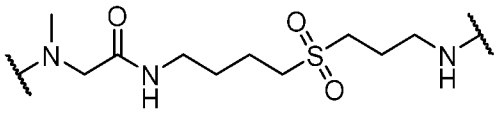
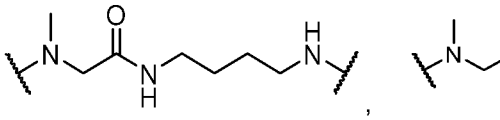
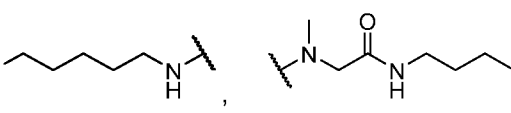
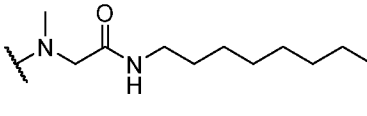
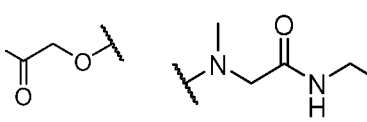
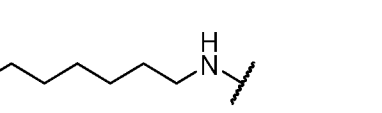
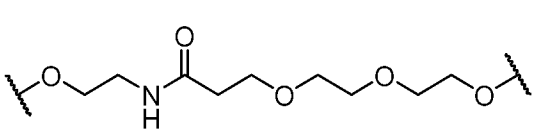
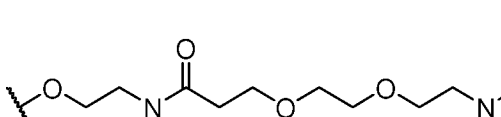
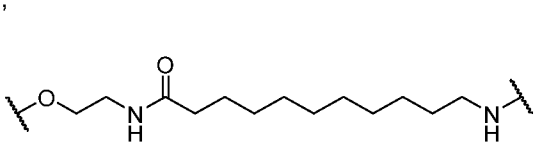
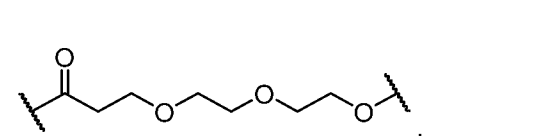
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

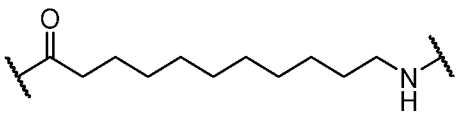
,

,

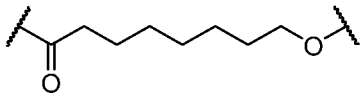

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

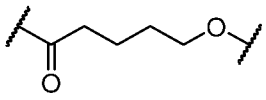
,



,



или



.

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

$$A^1–(E^1)_{p1}–(F^1)–(C^3)_{m1}–(E^3)_{n1}–(C^4)_{m2}–(F^2)_{o1}–(E^3)_{n2}–(F^3)_{o2}–(E^2)_{p2}–A^2,$$

Формула IV

где A^1 представляет собой связь между линкером и A; A^2 представляет собой связь между B и линкером; каждый из m1, m2, n1, n2, o1, o2, p1 и p2 независимо равен 0 или 1; каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой O, S, NR^N, необязательно замещенный $C_{1–10}$ алкил, необязательно замещенный $C_{2–10}$ алкенил, необязательно замещенный $C_{2–10}$ алкинил, необязательно замещенный C_2-C_{10} полиэтиленгликоль или необязательно замещенный $C_{1–10}$ гетероалкил; каждый E^3 независимо представляет собой необязательно замещенный $C_{1–10}$ алкил, необязательно замещенный $C_{1–10}$ гетероалкил, O, S или NR^N; каждый R^N независимо представляет собой H, необязательно замещенный $C_{1–4}$ алкил, необязательно замещенный $C_{2–4}$ алкенил, необязательно замещенный $C_{2–4}$ алкинил, необязательно замещенный $C_{2–6}$ гетероциклил, необязательно замещенный $C_{6–12}$ арил или необязательно замещенный $C_{1–7}$ гетероалкил; каждый из C^3 и C^4 независимо представляет собой карбонил, тиокарбонил, сульфонил или фосфорил; и каждый из F^1, F^2 и F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный $C_{2–10}$ гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

В некоторых вариантах реализации линкер имеет структуру **формулы IVa**:

$$A^1–(F^1)–(C^3)_{m1}–(E^2)_{p2}–A^2.$$

Формула IVa

В некоторых вариантах реализации линкер имеет структуру **формулы IVb**:

$$A^1–(E^1)–(F^1)–(E^2)_{p2}–A^2.$$

Формула IVb

В некоторых вариантах реализации линкер имеет структуру **формулы IVc**:

$$A^1–(E^1)_{p1}–(F^1)–(F^2)–(E^2)–A^2.$$

Формула IVc

В некоторых вариантах реализации линкер имеет структуру **формулы IVd**:

$$A^1–(E^1)_{p1}–(F^1)–(C^3)_{m1}–(E^3)_{n}–(C^4)_{m2}–(F^2)–(E^2)_{p2}–A^2.$$

Формула IVd

В некоторых вариантах реализации линкер имеет структуру **формулы IVe**:

$$A^1–(F^1)–A^2.$$

Формула IVe

В некоторых вариантах реализации линкер имеет структуру **формулы IVf**:

$$A^1–(E^1)_{p1}–(F^1)–(C^3)_{m1}–(E^3)_{n1}–(C^4)_{m2}–(F^2)_{o1}–(F^3)_{o2}–(E^2)_{p2}–A^2,$$

Формула IVf

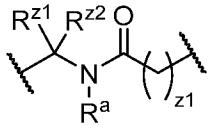
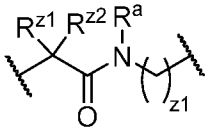
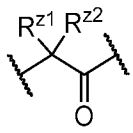
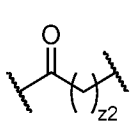
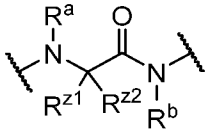
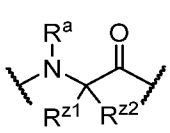
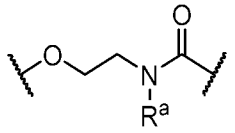
где A^1 представляет собой связь между линкером и A; A^2 представляет собой связь между B и линкером; каждый из m1, m2, n1, o1, o2, p1 и p2 независимо равен 0 или 1; каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой O, S, NR^N, необязательно замещенный $C_{1–10}$ алкил, необязательно замещенный $C_{2–10}$ алкенил, необязательно замещенный $C_{2–10}$ алкинил, необязательно замещенный C_2-C_{10} полиэтиленгликоль или необязательно замещенный $C_{1–10}$ гетероалкил; E^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_{1-2} алкил, необязательно замещенный C_{1-2} гетероалкил, O, S или NR^N; каждый R^N независимо представляет собой H, необязательно замещенный $C_{1–4}$ алкил, необязательно замещенный $C_{2–4}$ алкенил, необязательно замещенный $C_{2–4}$ алкинил, необязательно замещенный $C_{2–6}$ гетероциклил, необязательно замещенный $C_{6–12}$ арил или необязательно замещенный $C_{1–7}$ гетероалкил; каждый из C^3 и C^4 независимо представляет собой карбонил, тиокарбонил, сульфонил или фосфорил; и каждый из F^1, F^2 и F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный $C_{2–10}$ гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

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

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

В некоторых вариантах реализации каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой NR^N, необязательно замещенный $C_{1–10}$ алкил, необязательно замещенный C_2-C_{10} полиэтиленгликоль или необязательно замещенный $C_{1–10}$ гетероалкил.

В некоторых вариантах реализации каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой необязательно замещенный $C_{1–10}$ алкил или необязательно замещенный $C_{1–10}$ гетероалкил.

В некоторых вариантах реализации E^1 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , где z1 равен 0, 1 или 2; z2 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил, или R^{x1} и R^{x2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил; и каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации z1 равен 0. В некоторых вариантах реализации z1 равен 1.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо представляет собой H или метил.

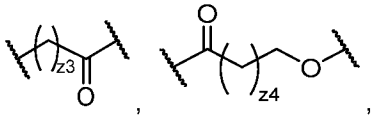
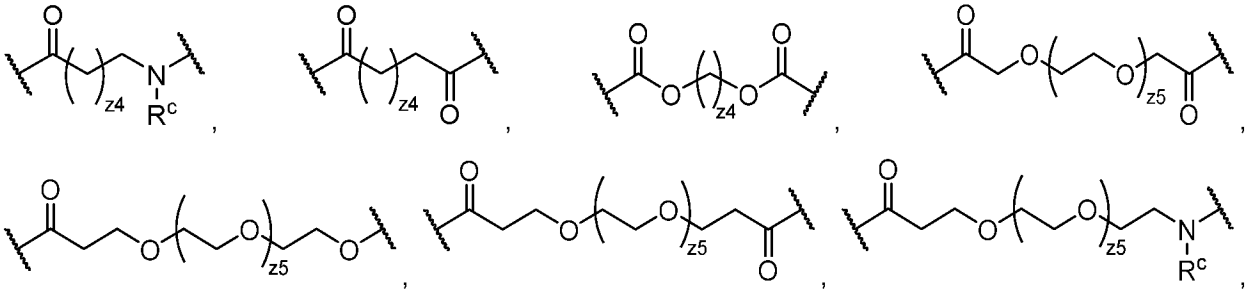
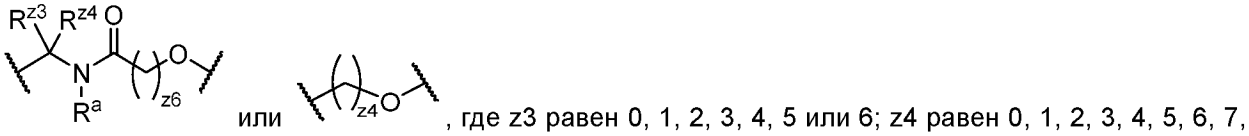
В некоторых вариантах реализации R^{z1} и R^{z2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил.

В некоторых вариантах реализации R^{z1} и R^{z2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации R^{z1} и R^{z2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропил.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации E^2 представляет собой  ,  , ,  или , где z3 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; z4 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12; z5 равен 0, 1, 2, 3 или 4; z6 равен 1, 2, 3 или 4; каждый из R^{z3} и R^{z4} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил, или R^{x1} и R^{x2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гнетероциклил; и R^c представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации z3 равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации z4 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В некоторых вариантах реализации z5 равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации z6 равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{z3} и R^{z4} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{z3} и R^{z4} независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{z3} и R^{z4} независимо представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации R^{z3} и R^{z4} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил.

В некоторых вариантах реализации R^{z3} и R^{z4} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

В некоторых вариантах реализации R^{z3} и R^{z4} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропил.

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

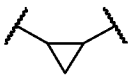
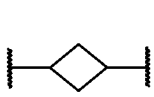
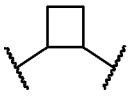
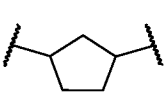
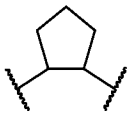
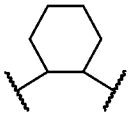
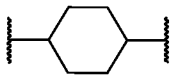
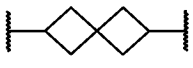
В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации E^3 представляет собой необязательно замещенный C_{1-2} алкил, необязательно замещенный C_{1-2} гетероалкил. В некоторых вариантах реализации E^3 представляет собой O, S или NR^N.

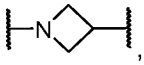
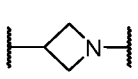
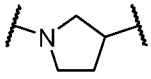
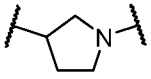
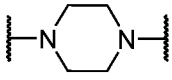
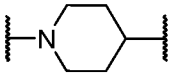
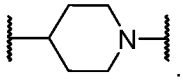
В некоторых вариантах реализации E^3 представляет собой необязательно замещенный C_{1-2} алкил.

В некоторых вариантах реализации E^3 представляет собой .

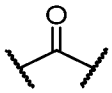
В некоторых вариантах реализации каждый из F^1, F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил. В некоторых вариантах реализации C_3-C_{10} карбоциклил является моноциклическим. В некоторых вариантах реализации C_3-C_{10} карбоциклил является полициклическим. В некоторых вариантах реализации C_3-C_{10} карбоциклил является бициклическим. В некоторых вариантах реализации C_3-C_{10} карбоциклил является мостиковым. В некоторых вариантах реализации C_3-C_{10} карбоциклил является конденсированным. В некоторых вариантах реализации C_3-C_{10} карбоциклил является спироциклическим.

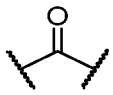
В некоторых вариантах реализации C_3-C_{10} карбоциклил представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах реализации C_3-C_{10} карбоциклил представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации каждый из F^1, F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_2-C_6 гетероциклил. В некоторых вариантах реализации C_2-C_9 гетероциклил является моноциклическим. В некоторых вариантах реализации C_2-C_9 гетероциклил является полициклическим. В некоторых вариантах реализации C_2-C_9 гетероциклил является бициклическим. В некоторых вариантах реализации C_2-C_9 гетероциклил является мостиковым. В некоторых вариантах реализации C_2-C_9 гетероциклил является конденсированным. В некоторых вариантах реализации C_2-C_9 гетероциклил является спироциклическим.

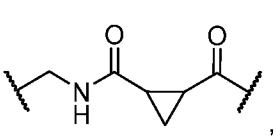
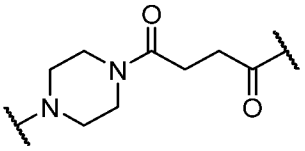
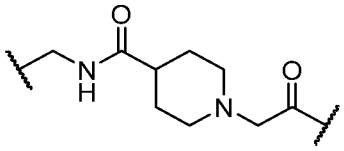
В некоторых вариантах реализации C_2-C_6 гетероциклил представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  . В некоторых вариантах реализации C_2-C_6 гетероциклил представляет собой .

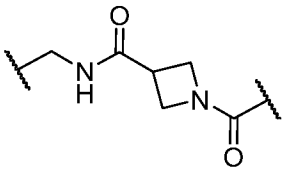
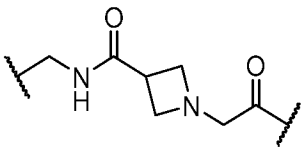
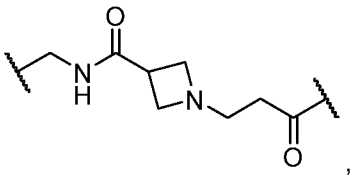
В некоторых вариантах реализации каждый из F^1, F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах реализации каждый из F^1, F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

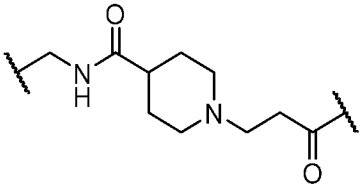
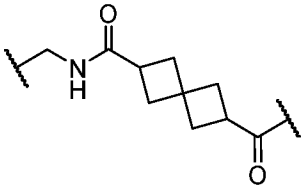
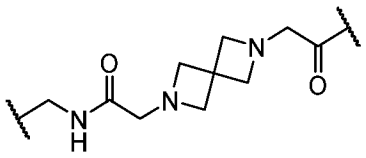
В некоторых вариантах реализации каждый из C^3 и C^4 независимо представляет собой  или .

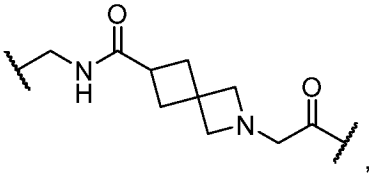
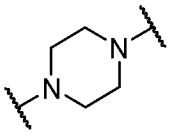
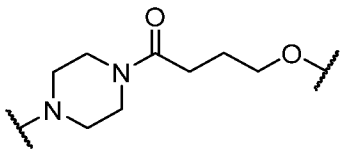
В некоторых вариантах реализации C^3 представляет собой  .

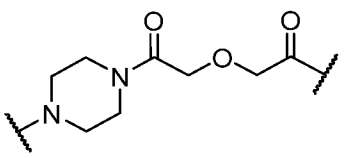
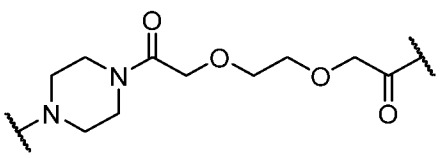
В некоторых вариантах реализации линкер имеет структуру:

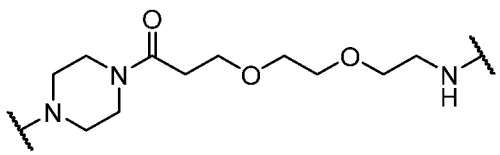
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

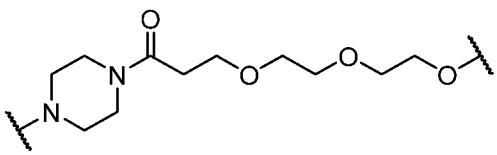
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

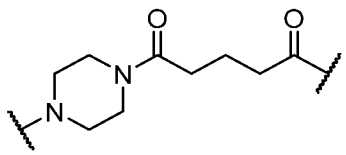
 ,  ,



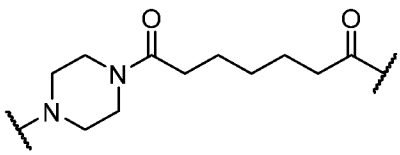
,



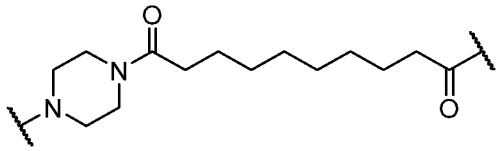
,



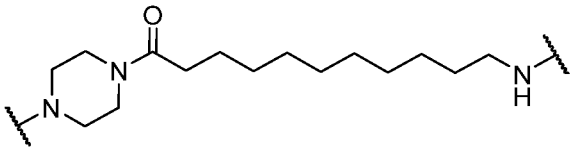
,



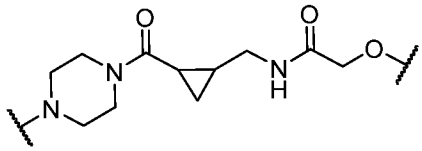
,



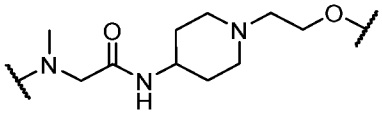
,



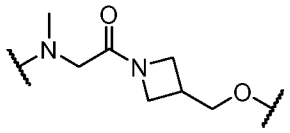
,



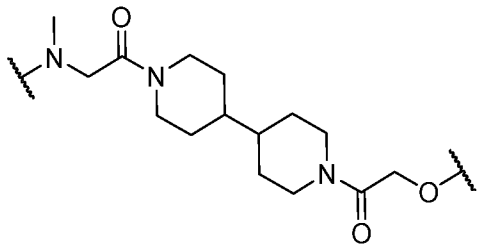
,



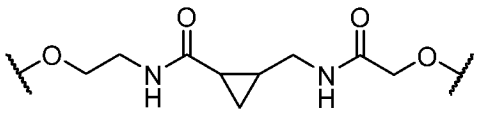
,



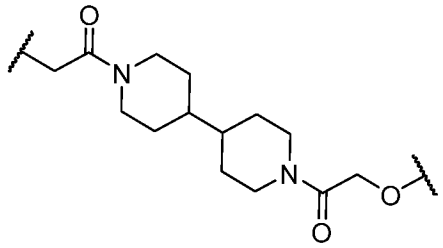
,



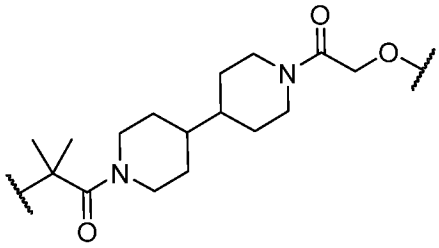
,



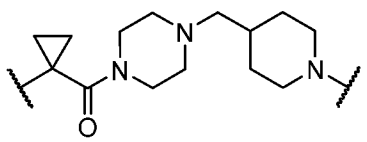
,



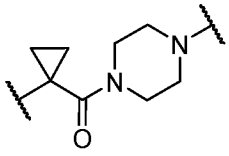
,



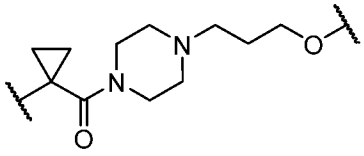
,



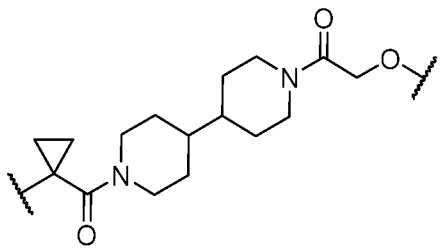
,



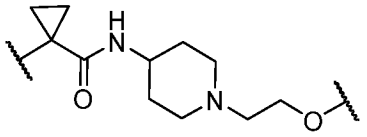
,



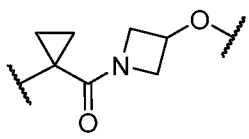
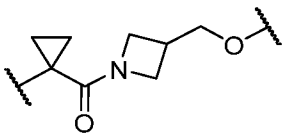
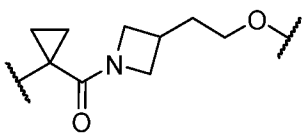
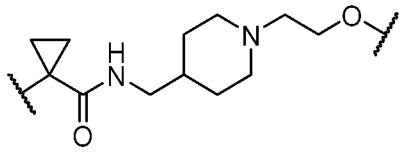
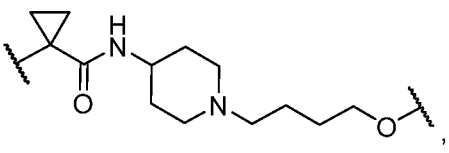
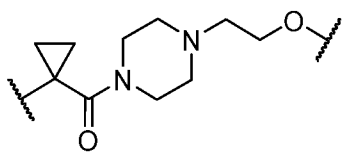
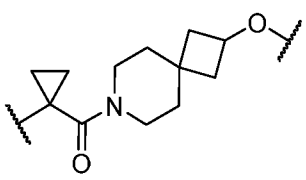
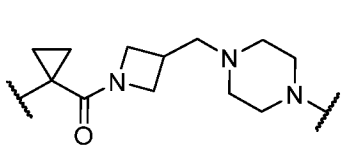
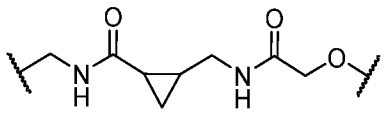
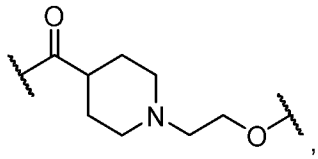
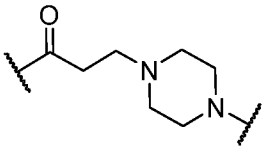
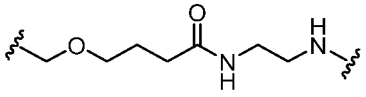
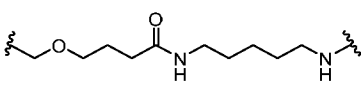
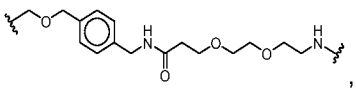
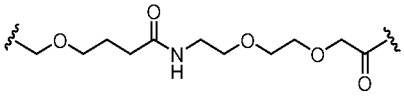
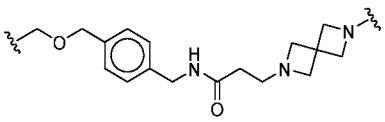
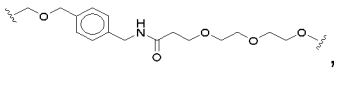
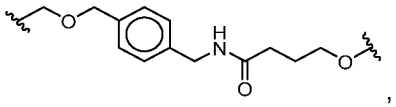
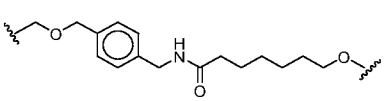
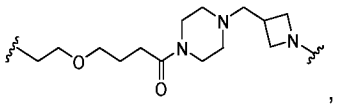
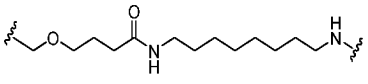
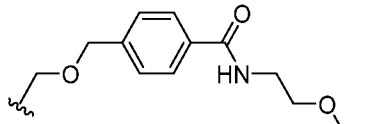
,

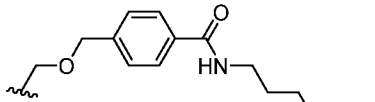
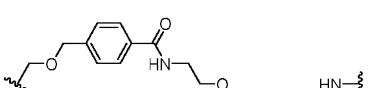
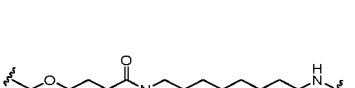
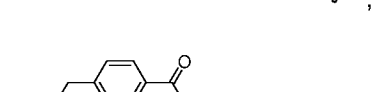


,



,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

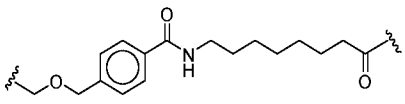
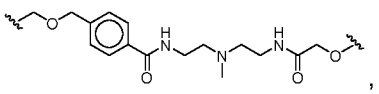
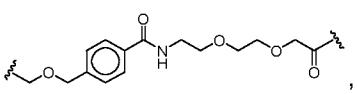
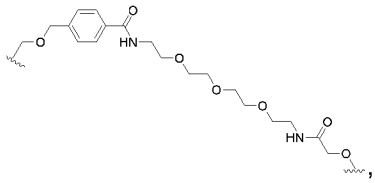
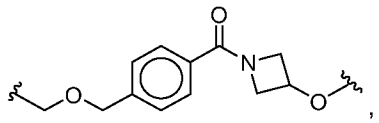
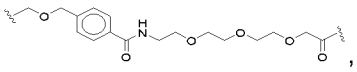
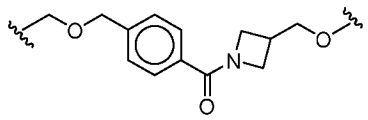
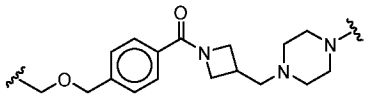
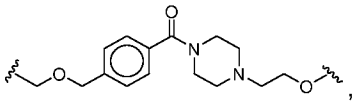
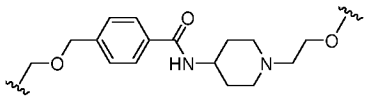
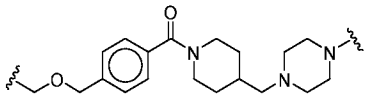
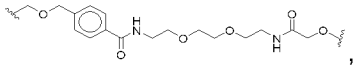
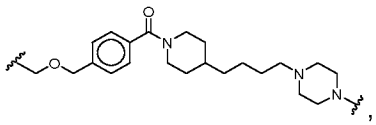
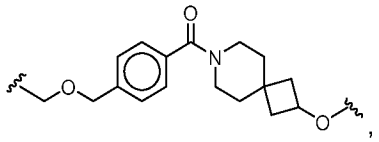
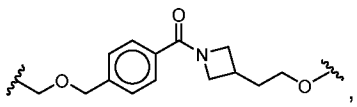
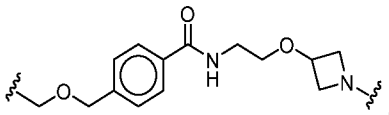
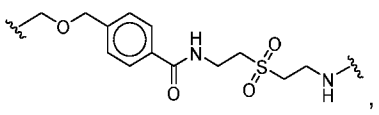
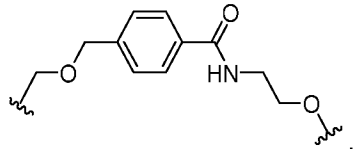
,

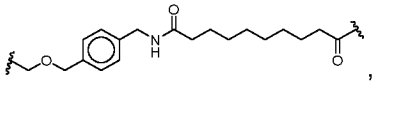
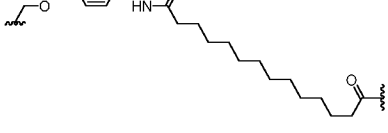
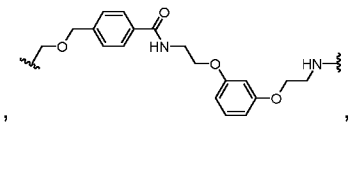
,

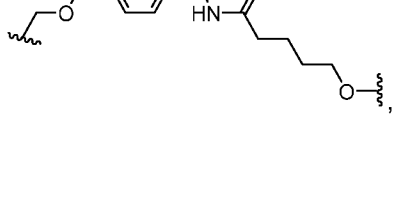
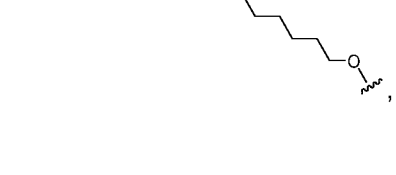
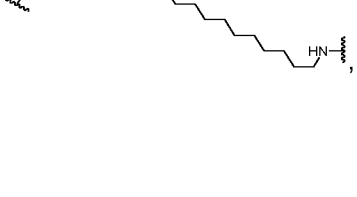
,

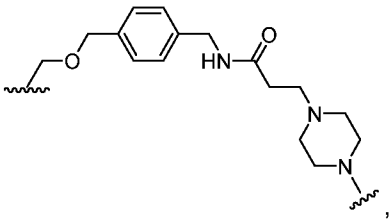
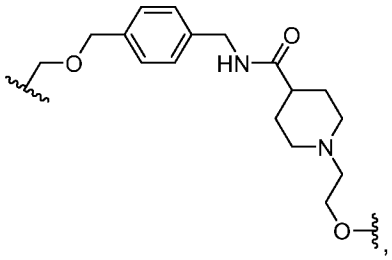
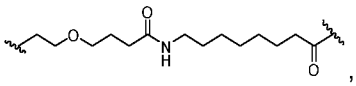
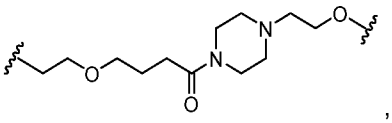
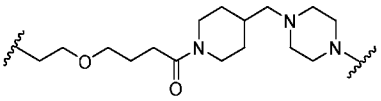
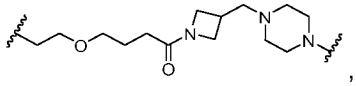
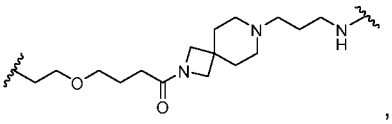
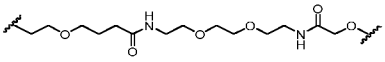
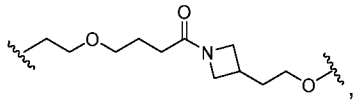
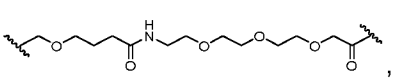
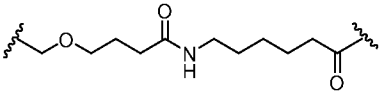
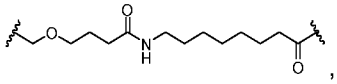
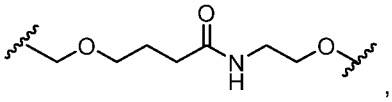
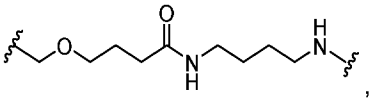
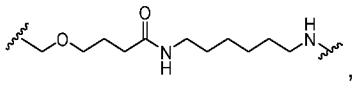
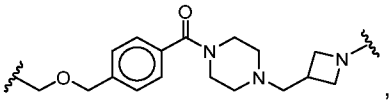
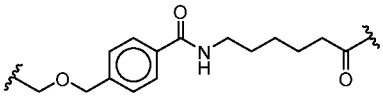
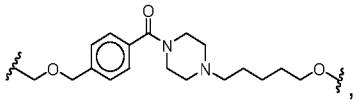
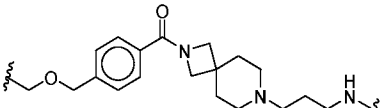
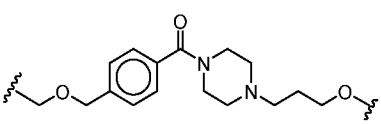
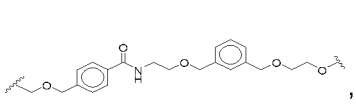
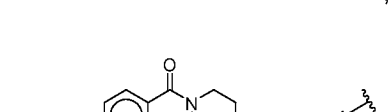
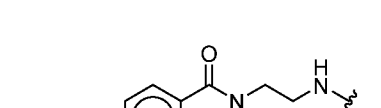
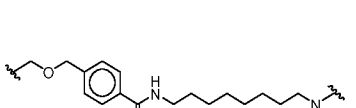
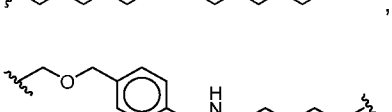
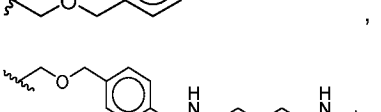
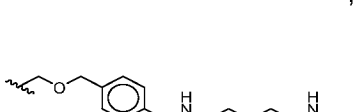
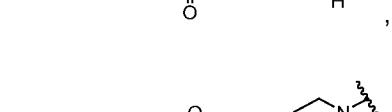
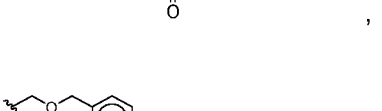
,

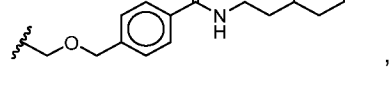
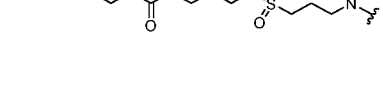
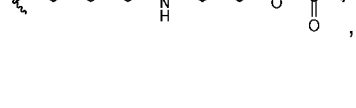
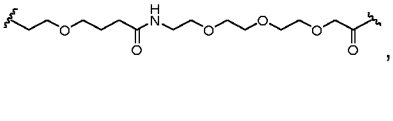
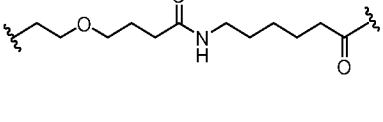
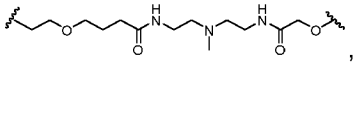
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

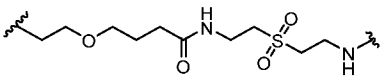
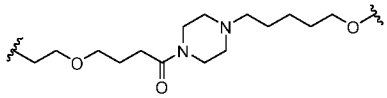
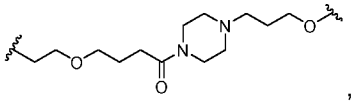
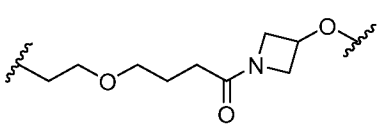
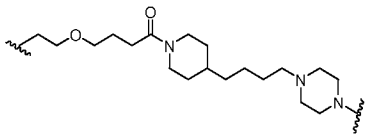
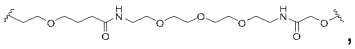
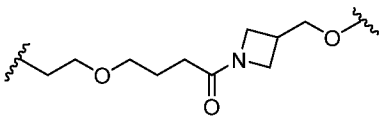
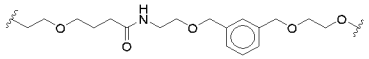
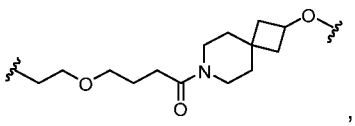
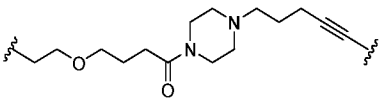
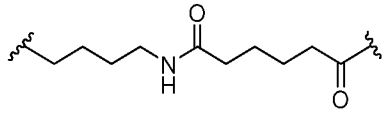
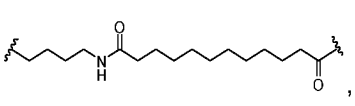
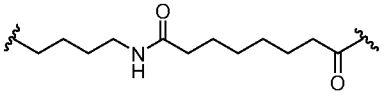
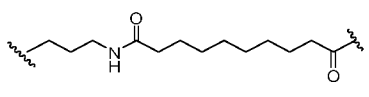
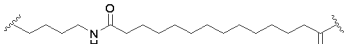
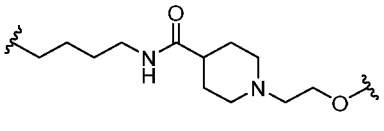
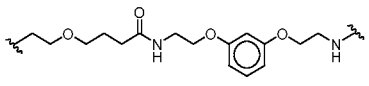
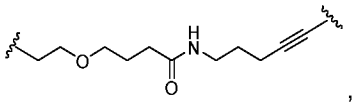
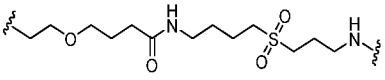
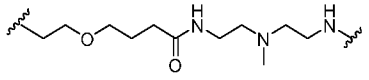
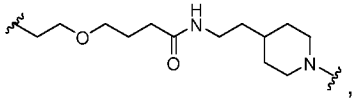
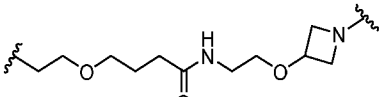
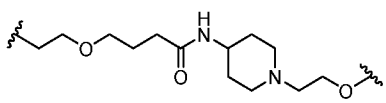
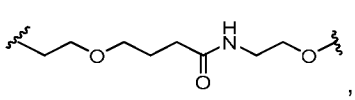
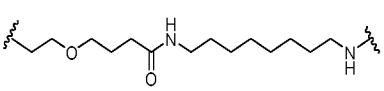
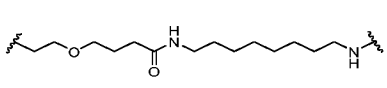
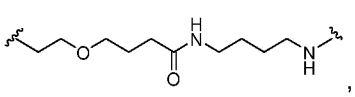
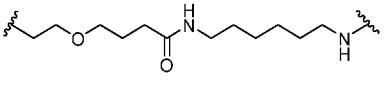
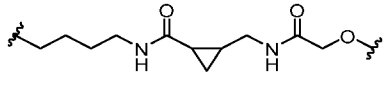
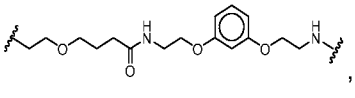
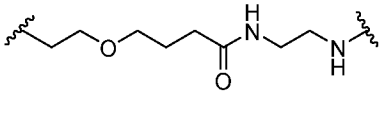
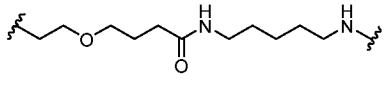
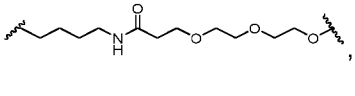
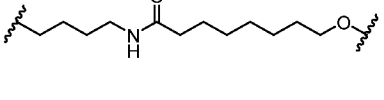
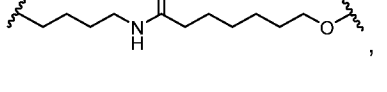
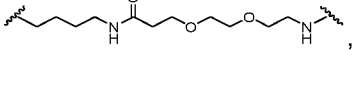
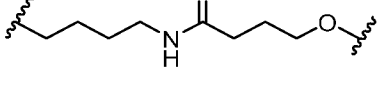
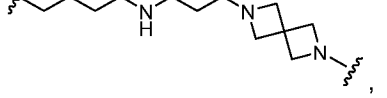
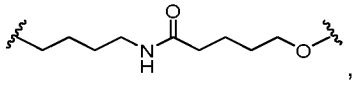
,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

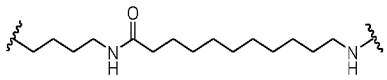
,

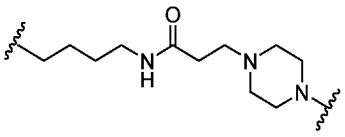
,

,

,

,

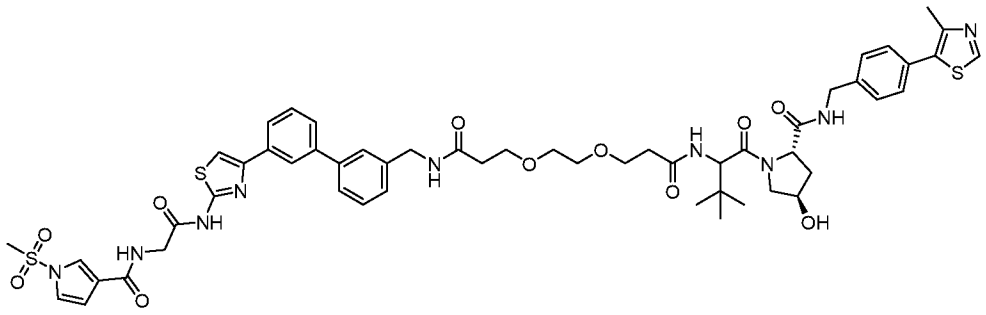
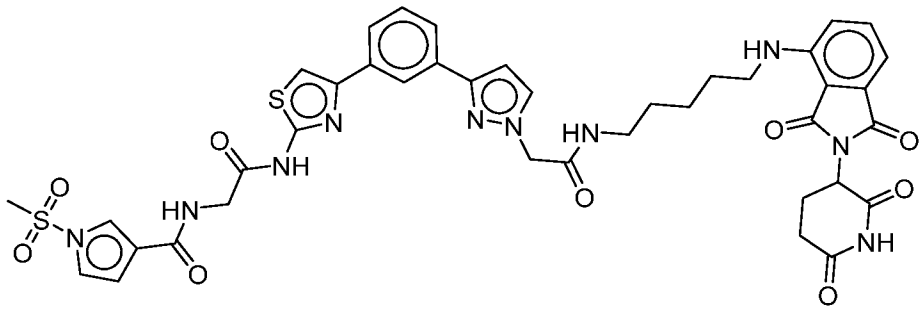
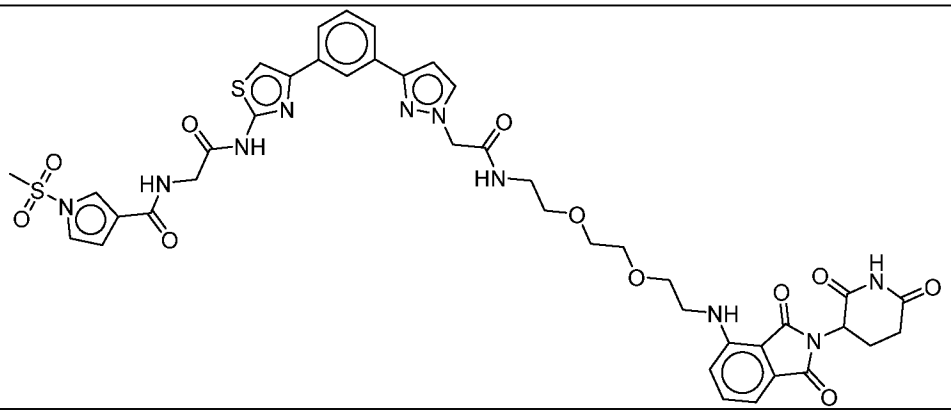


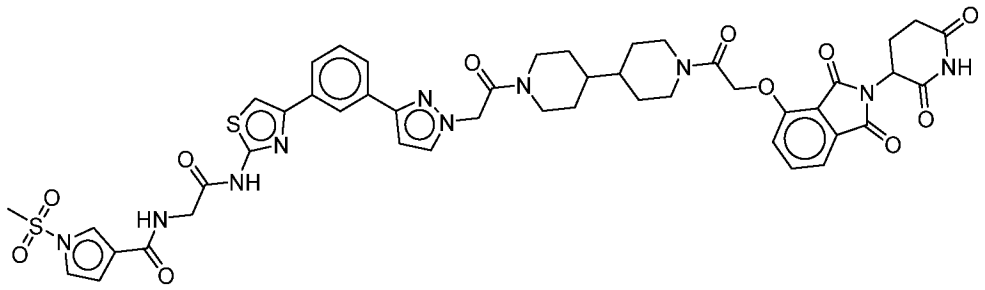
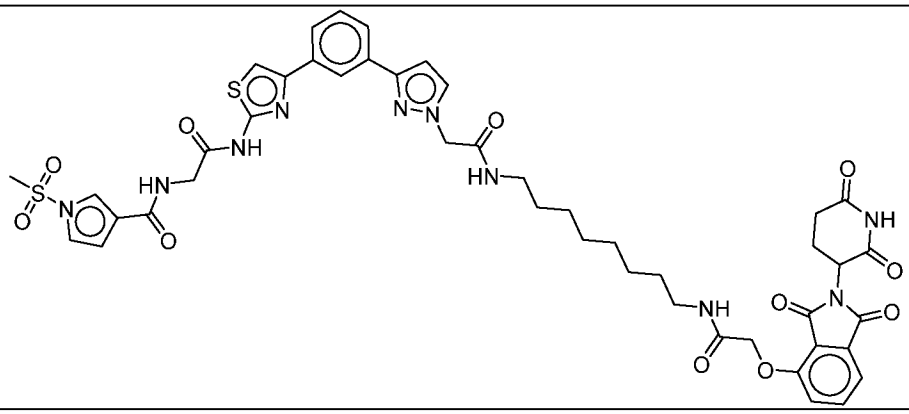
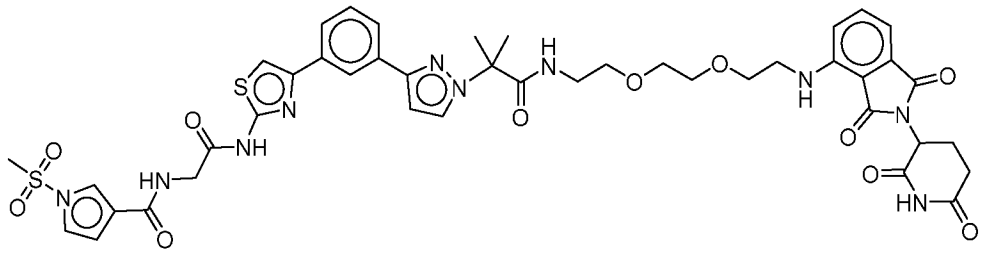
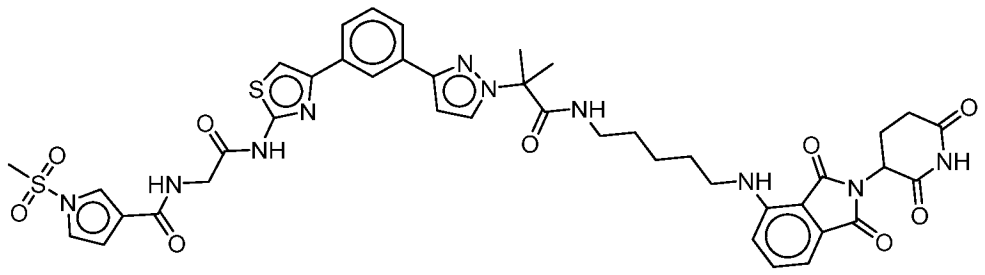
или  .

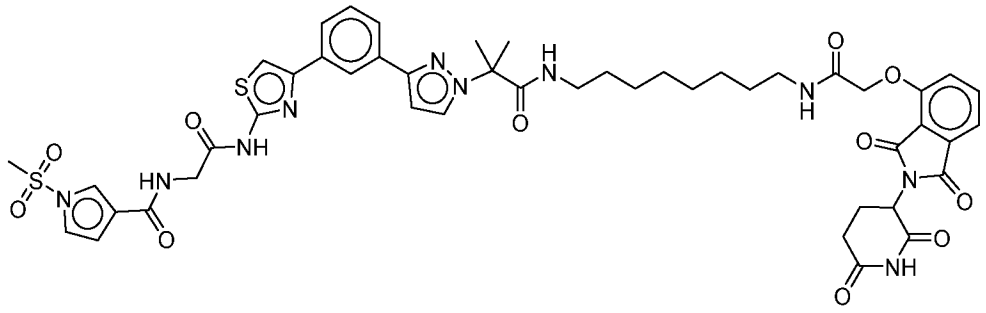
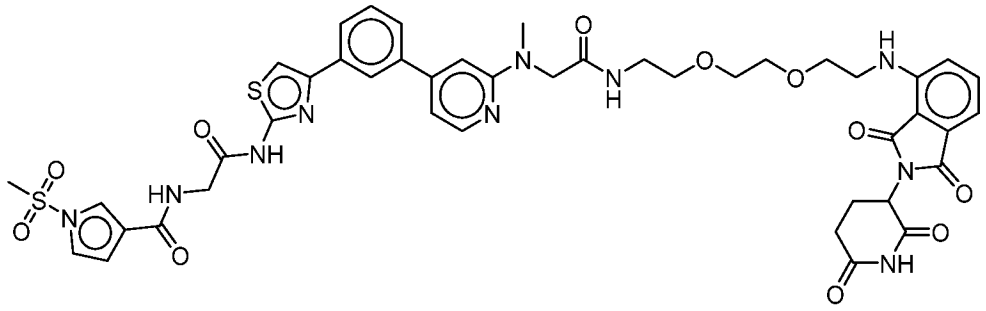
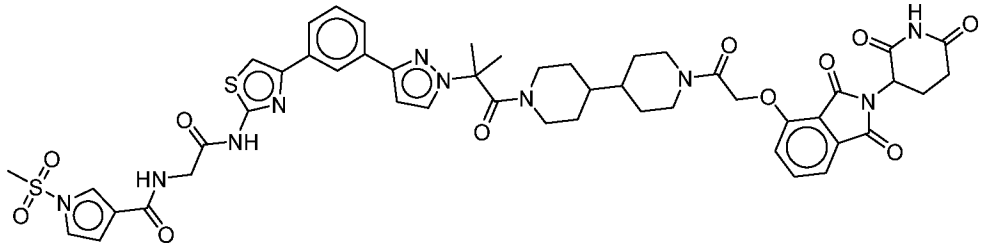
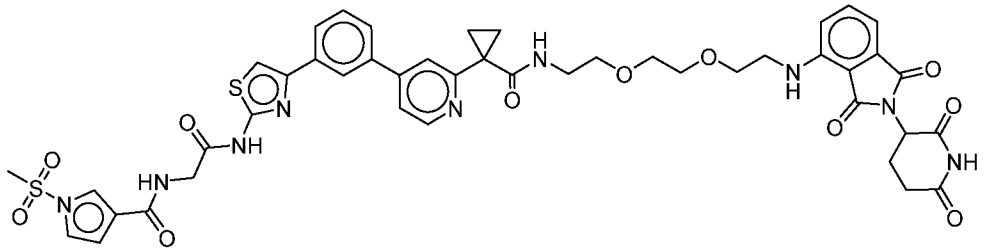
В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой любое из соединений 1-169 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой любое из соединений 170-297 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

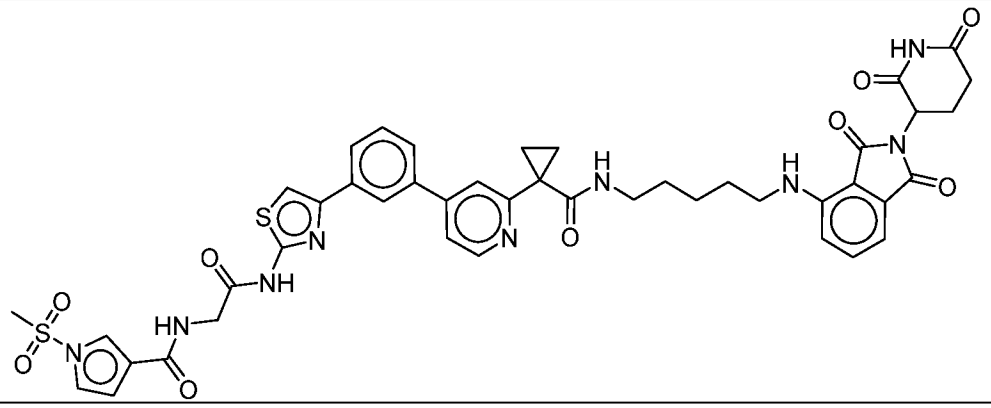
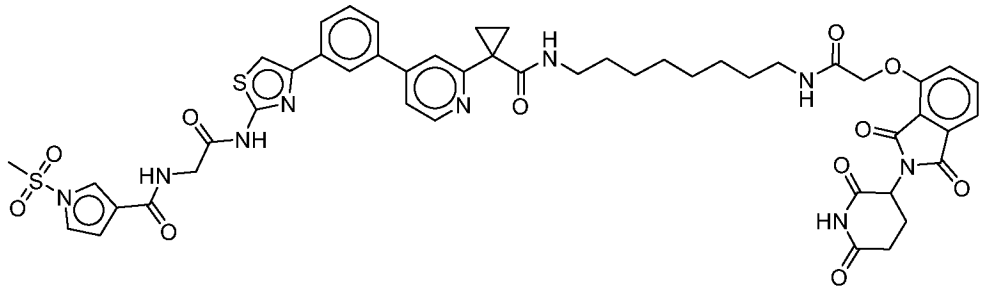
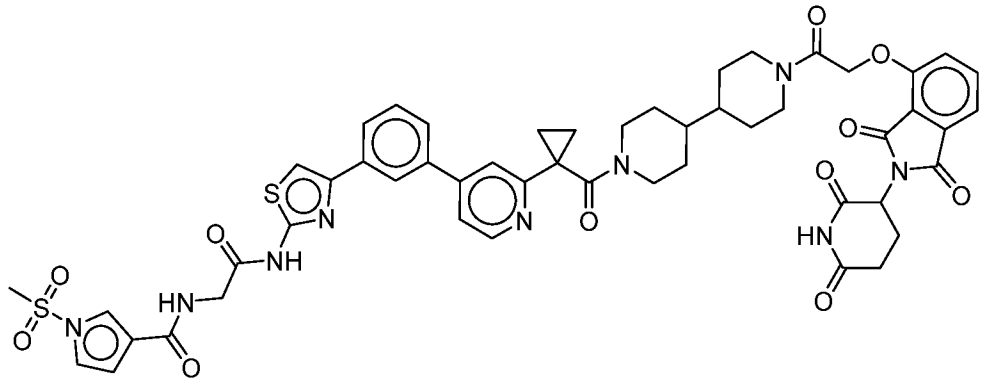
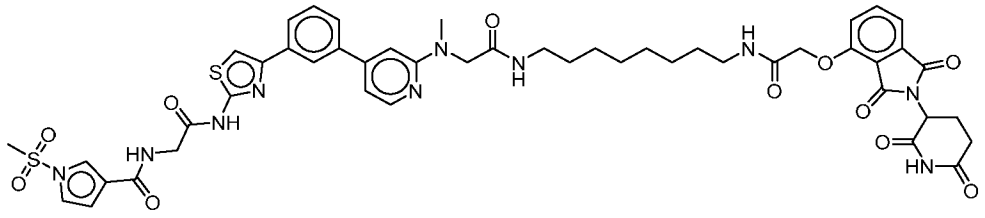
В одном аспекте предложенное соединение представляет собой любое из соединений 1-297 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой любое из соединений 1-169 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

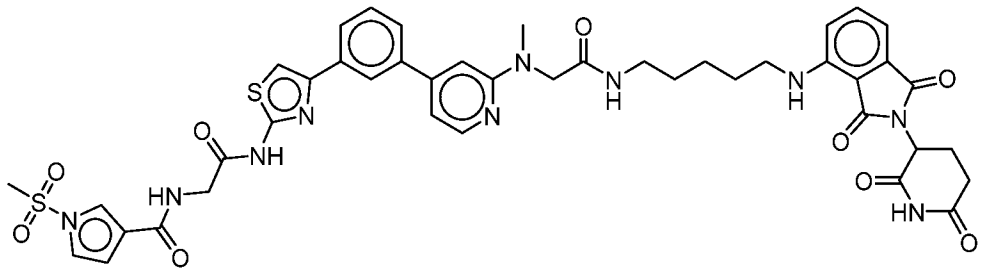
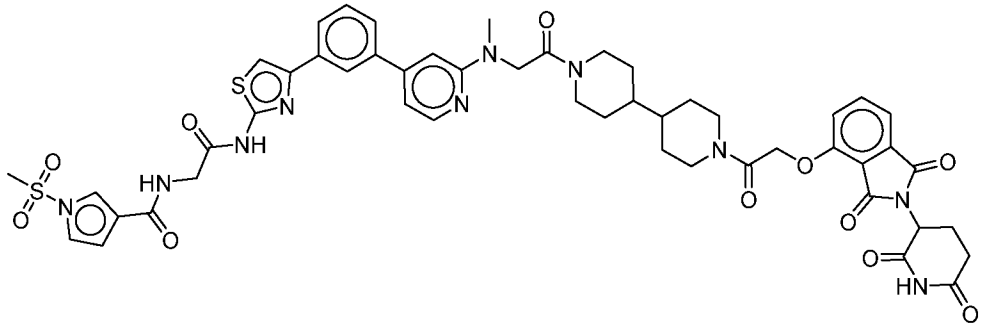
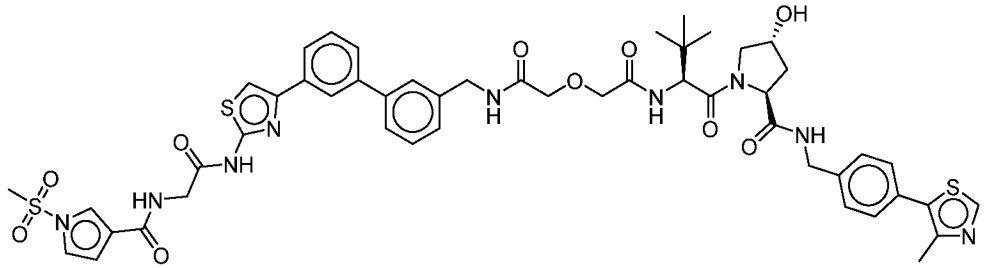
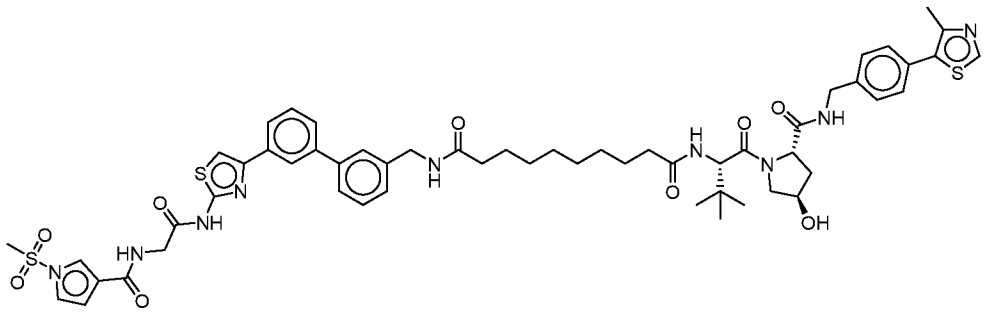
Таблица 1. Соединения согласно настоящему изобретению

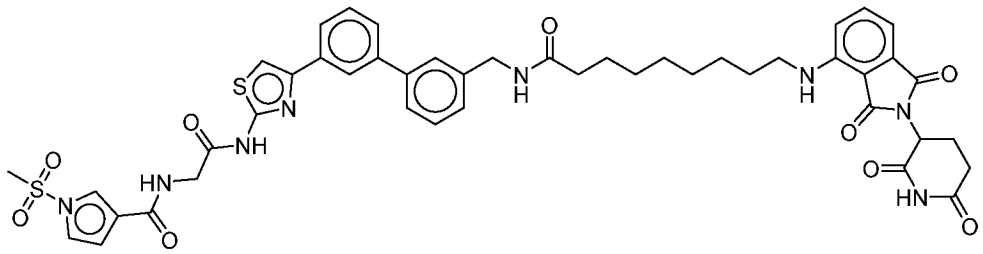
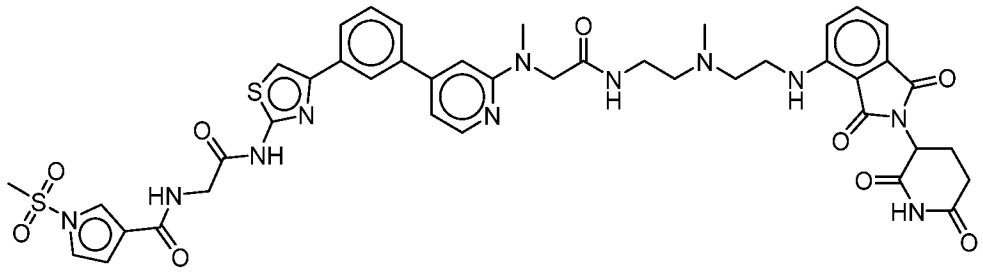
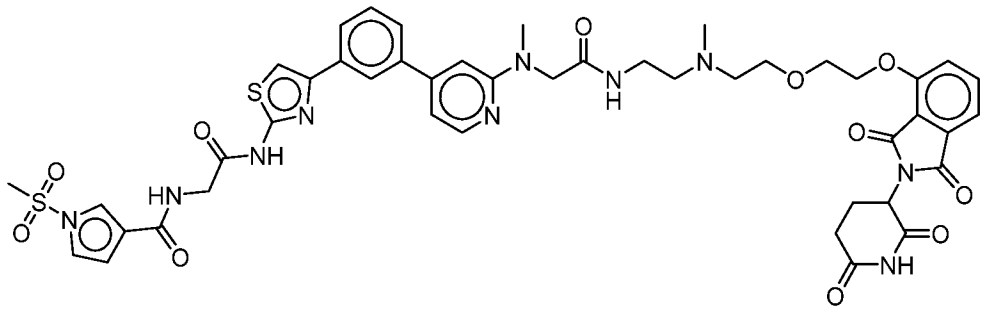
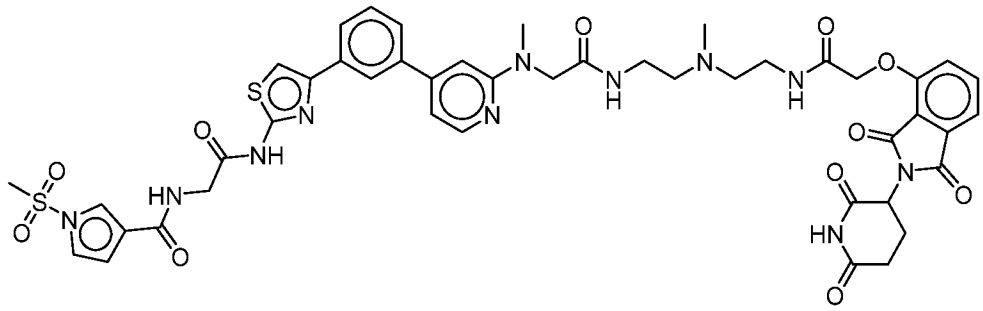
№	Структура
1	
2	
3	

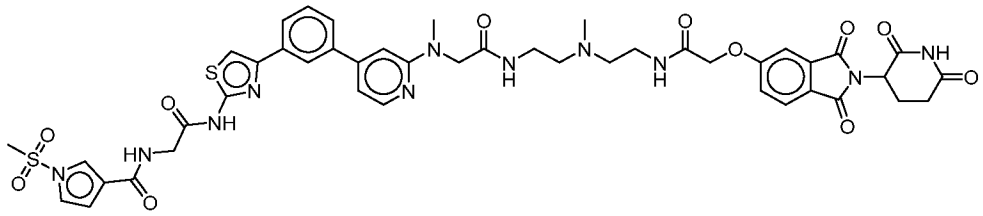
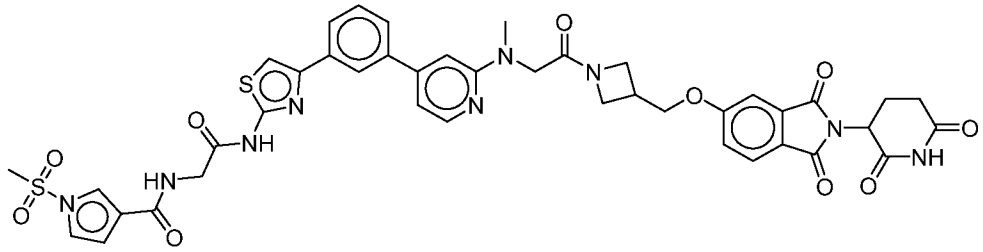
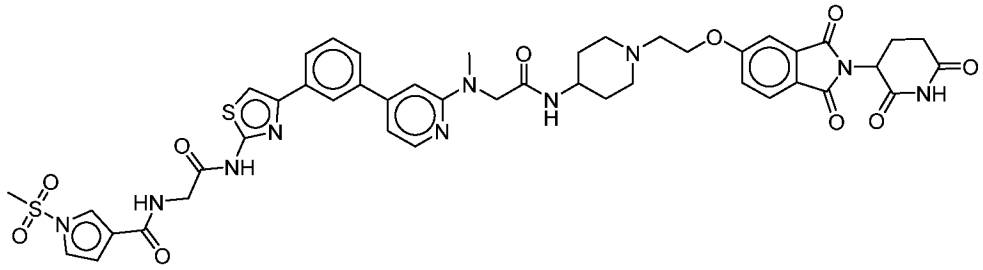
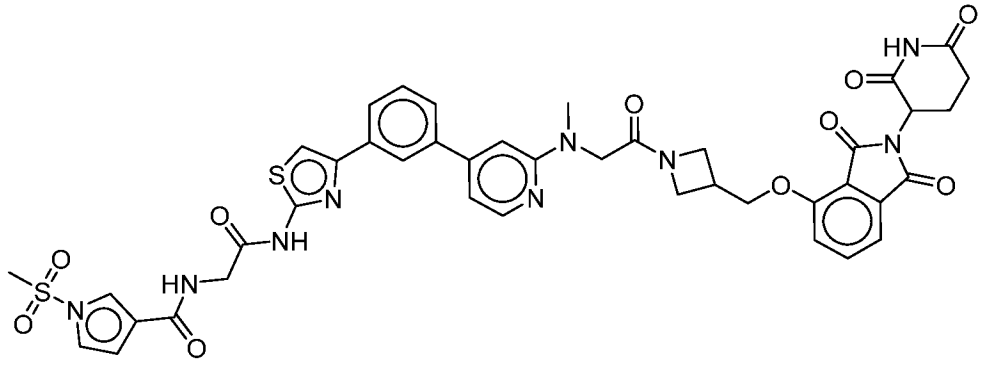
№	Структура
4	
5	
6	
7	

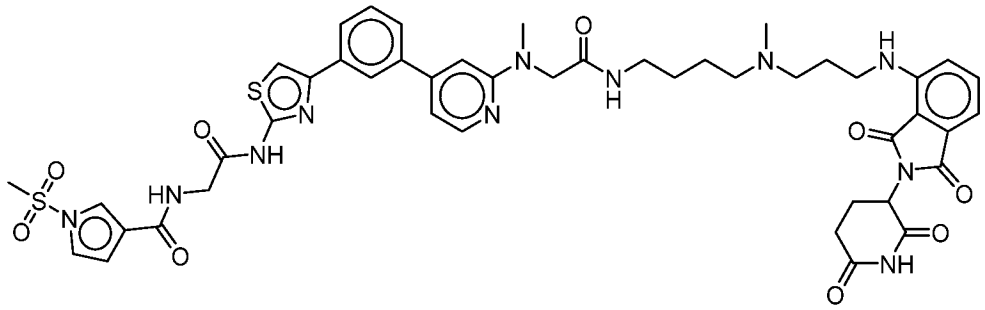
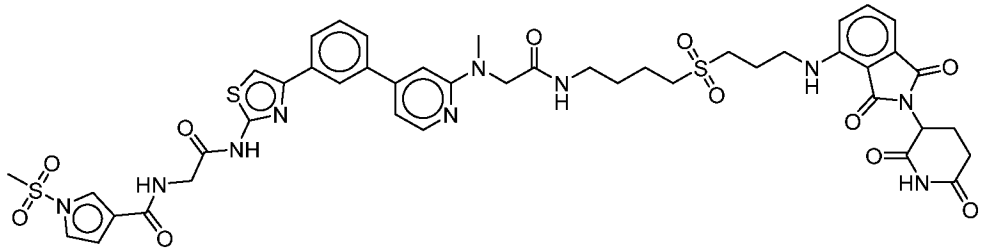
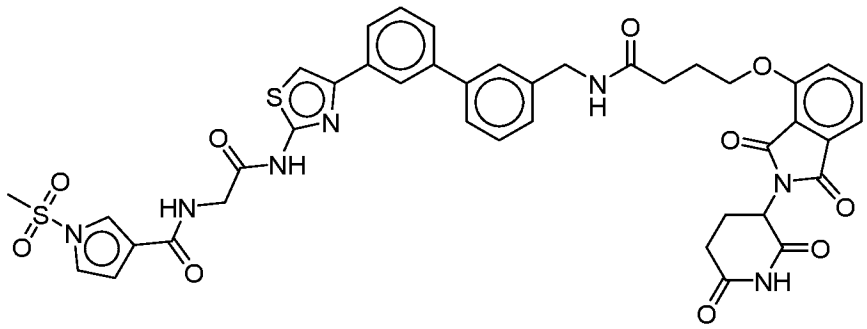
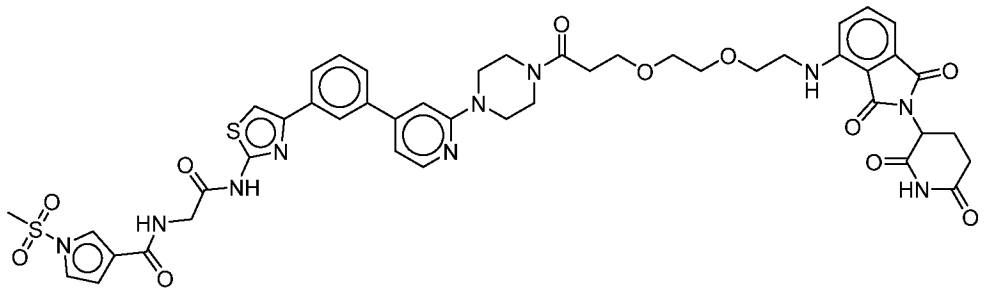
№	Структура
8	
9	
10	
11	

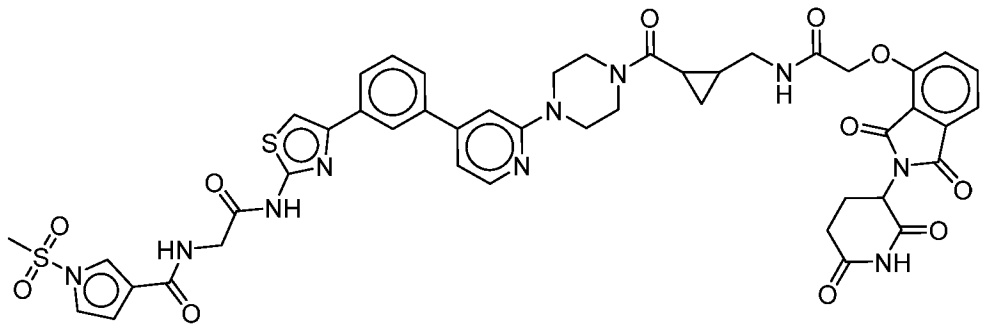
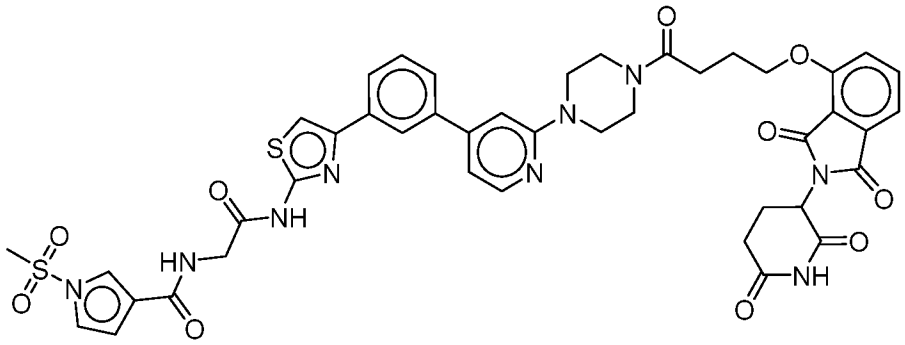
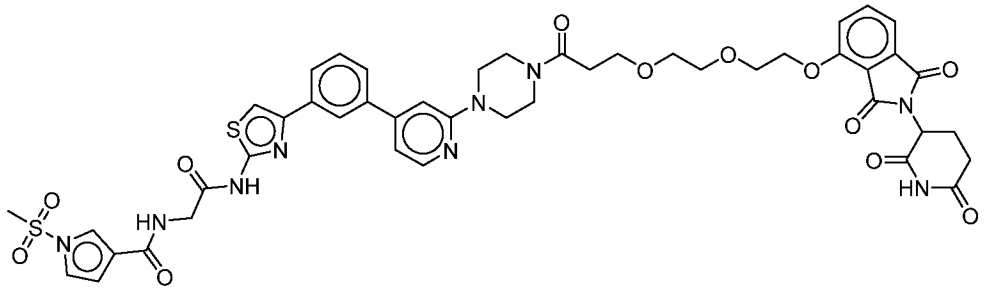
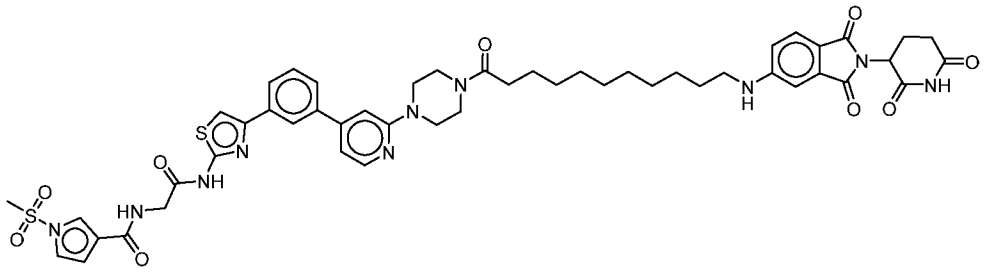
№	Структура
12	
13	
14	
15	

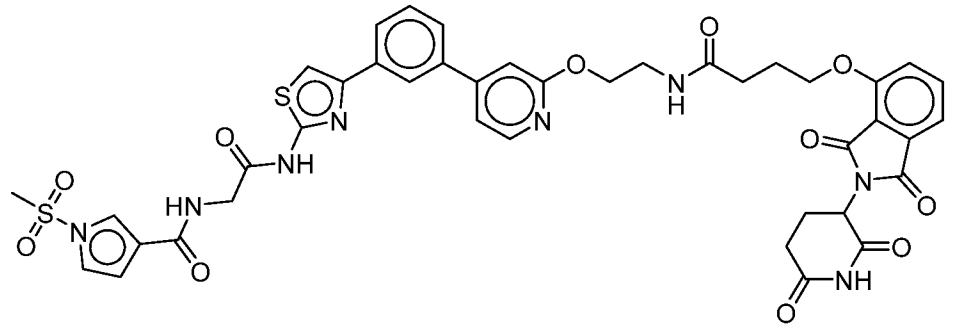
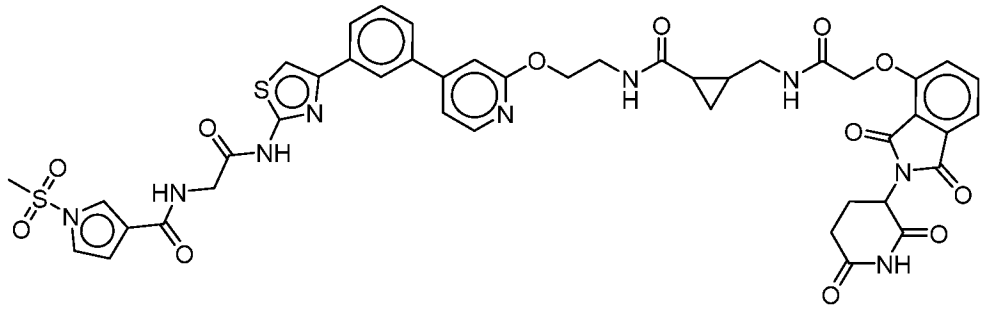
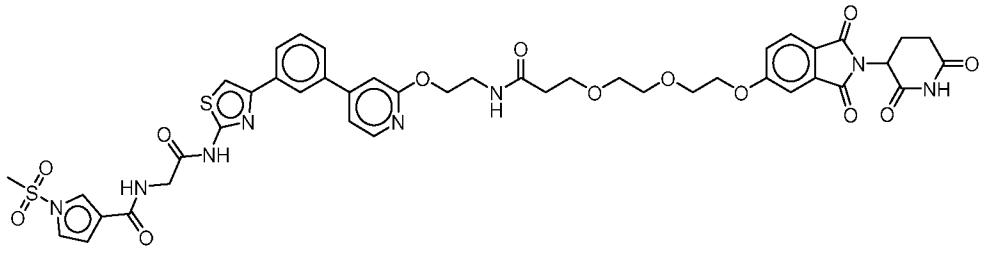
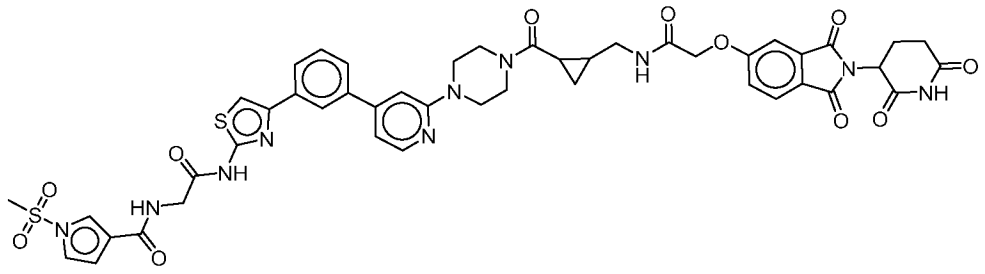
№	Структура
16	
17	
18	
19	

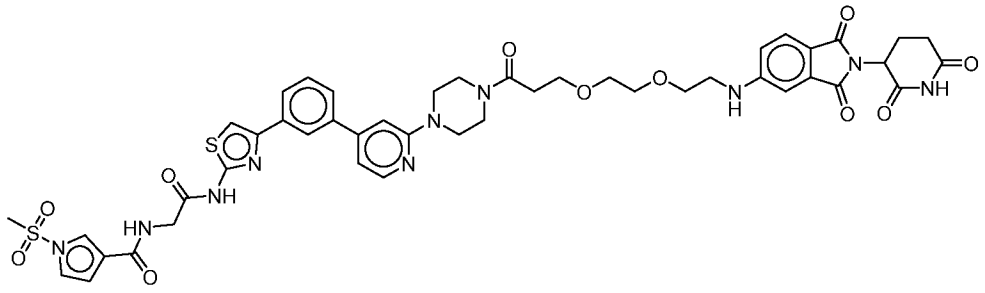
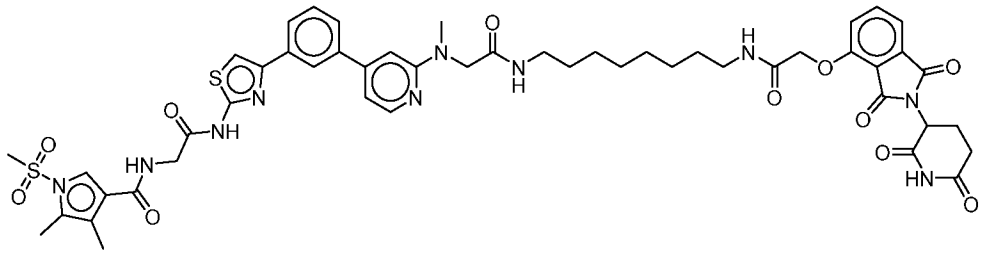
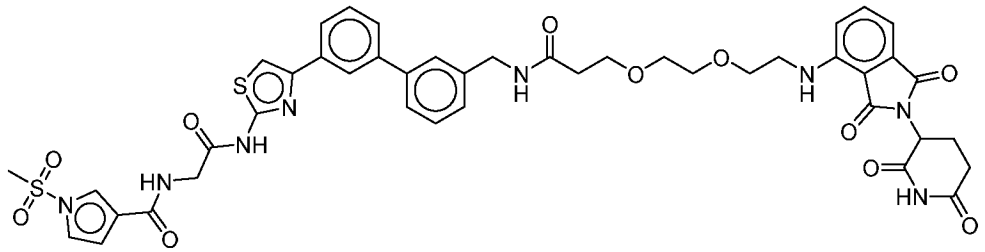
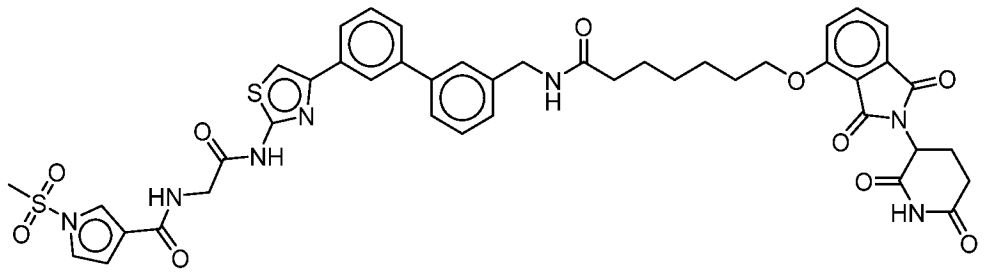
№	Структура
20	
21	
22	
23	

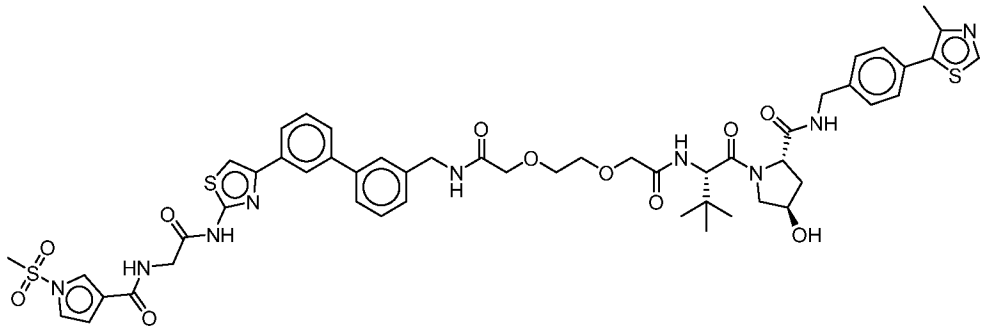
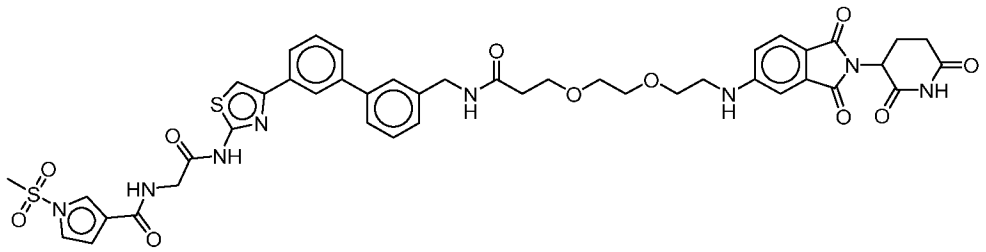
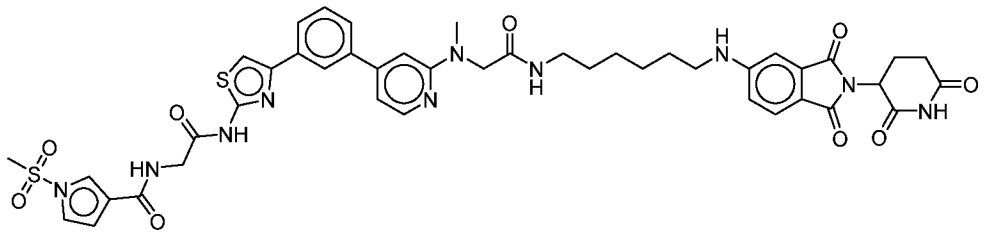
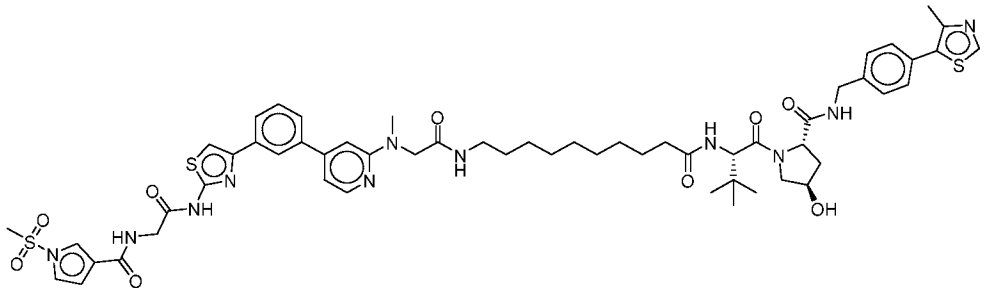
№	Структура
24	
25	
26	
27	

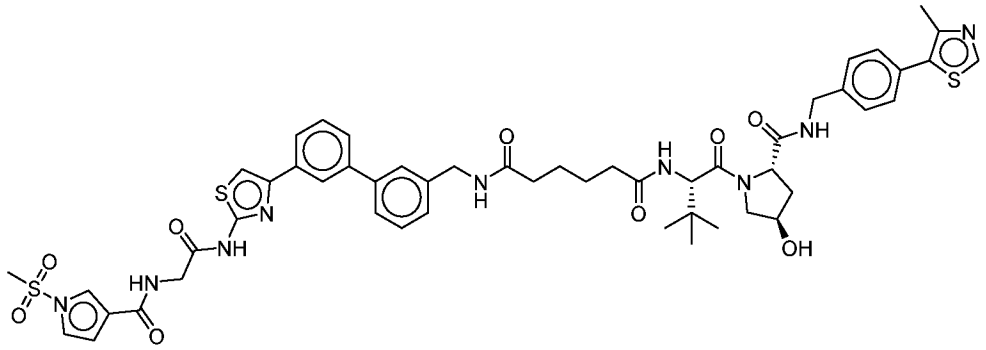
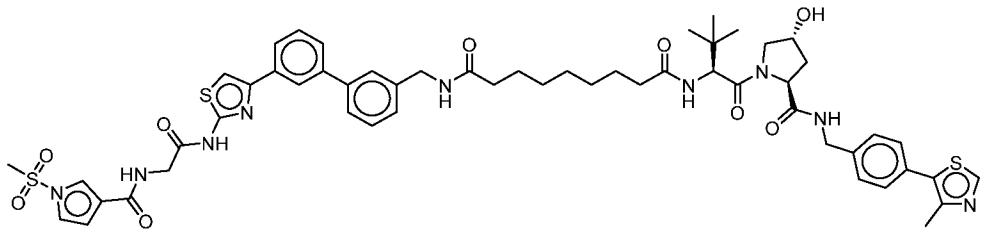
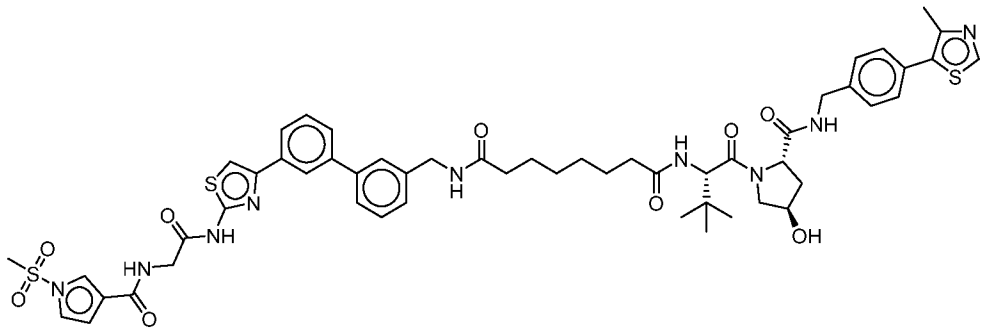
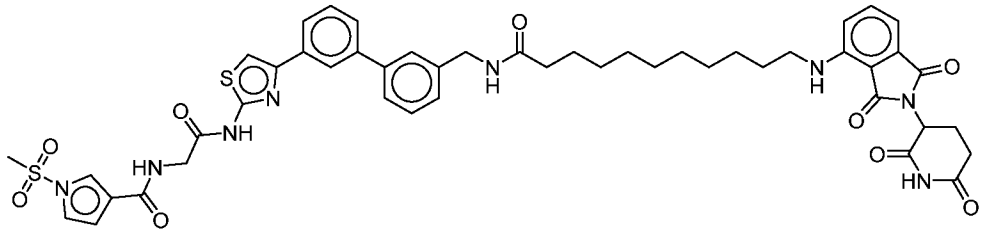
№	Структура
28	
29	
30	
31	

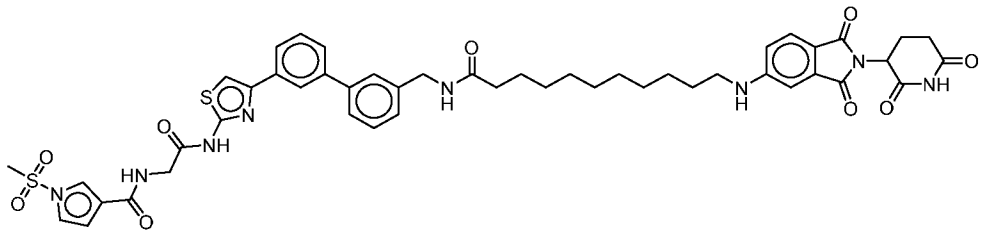
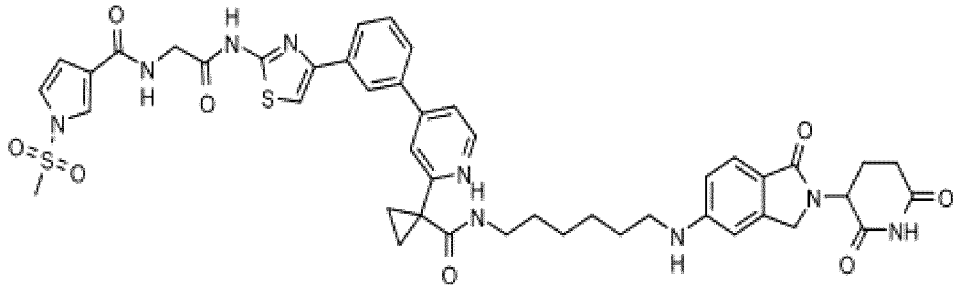
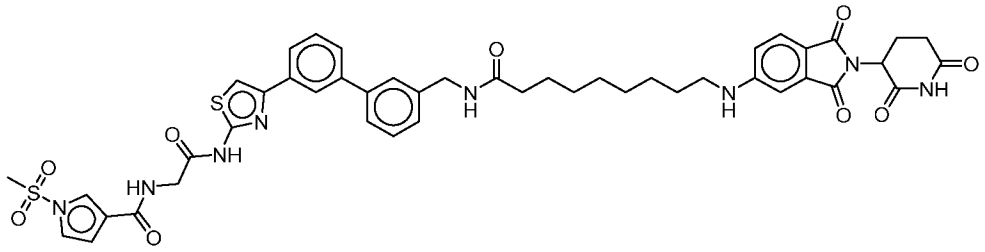
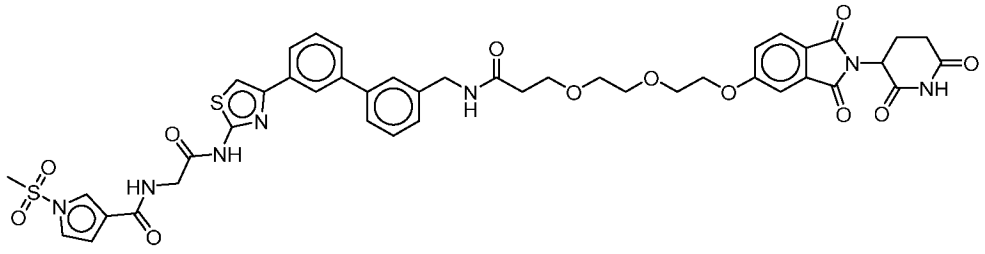
№	Структура
32	
33	
34	
35	

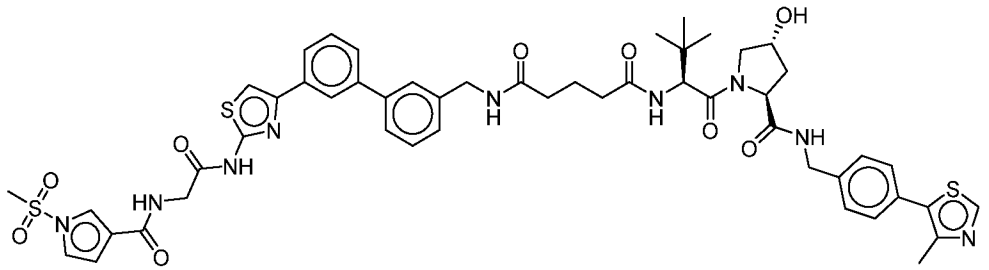
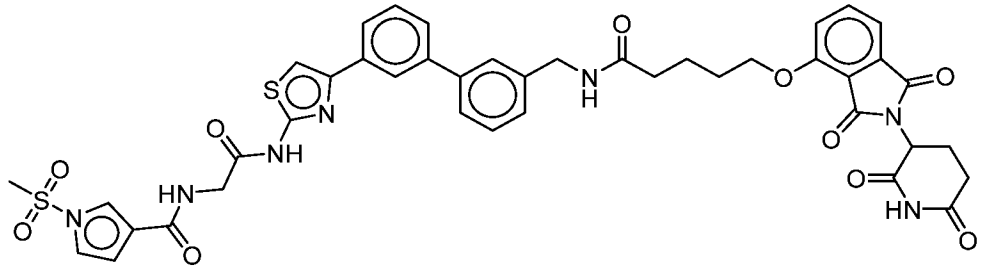
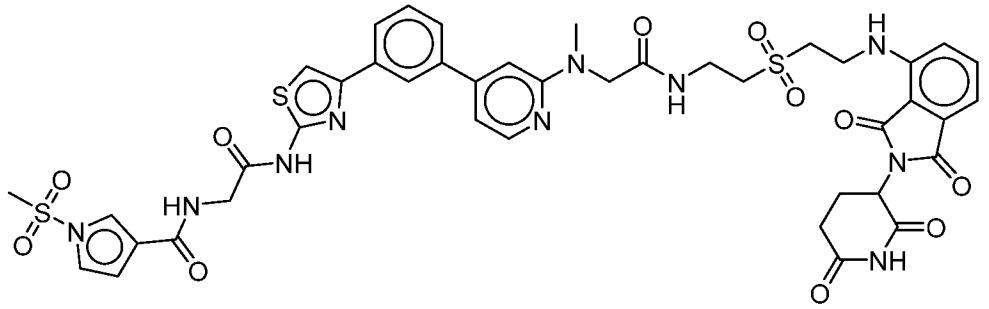
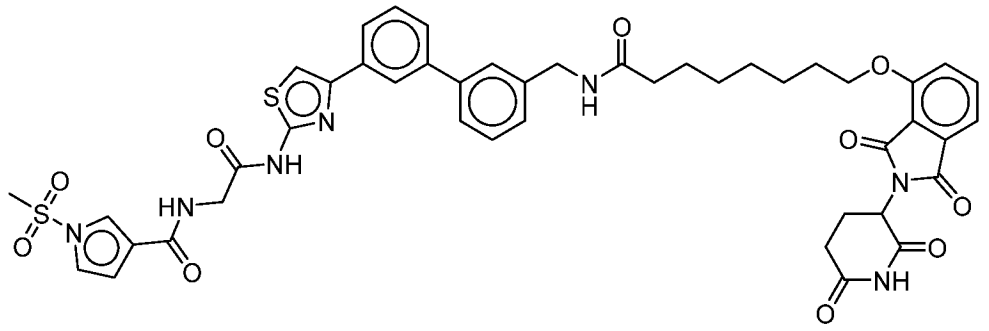
№	Структура
36	
37	
38	
39	

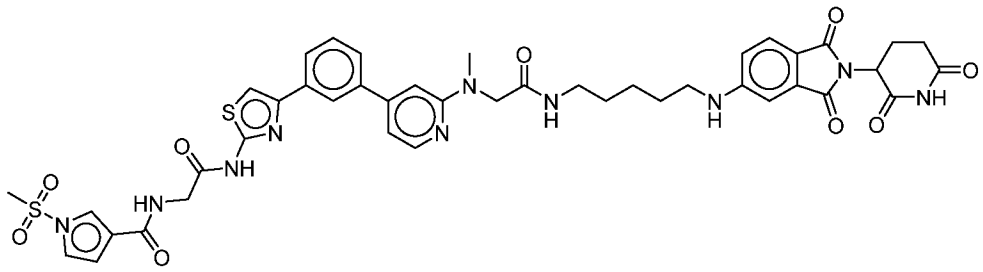
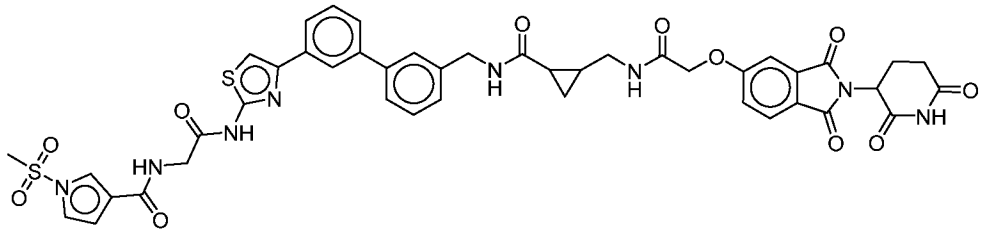
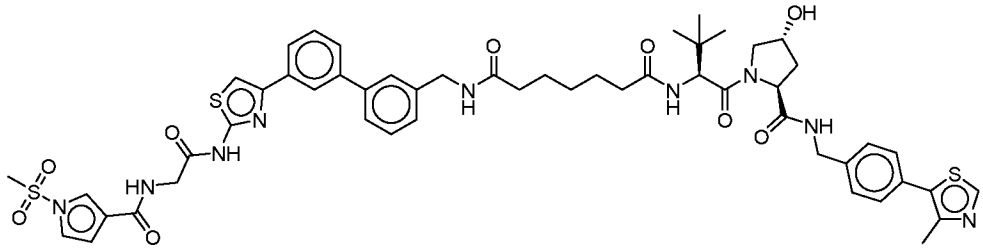
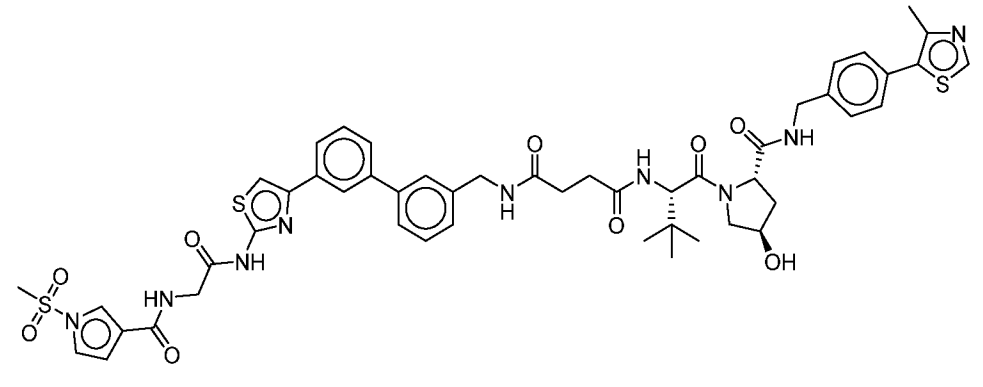
№	Структура
40	
41	
42	
43	

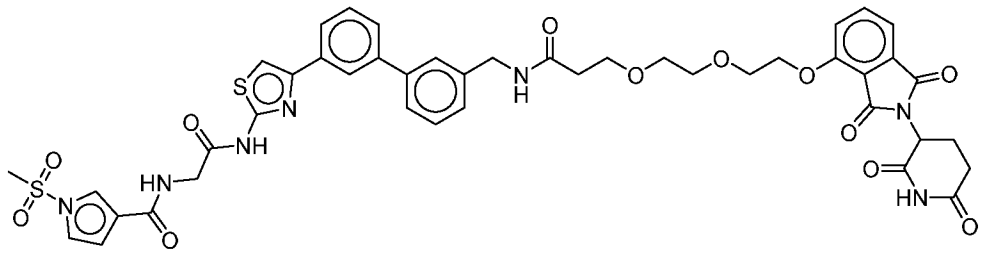
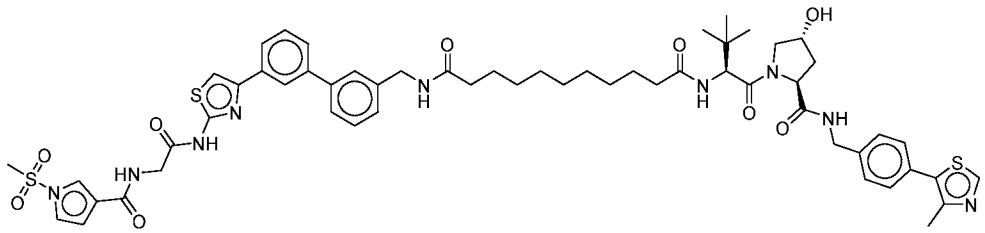
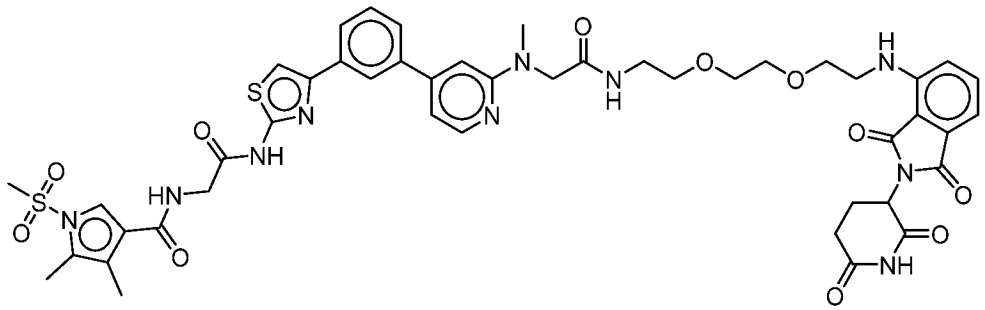
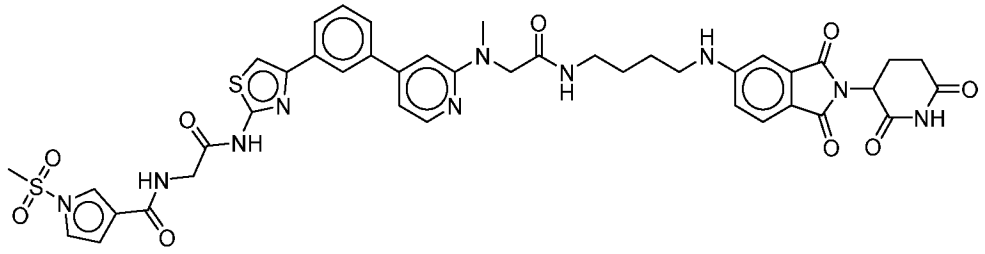
№	Структура
44	
45	
46	
47	

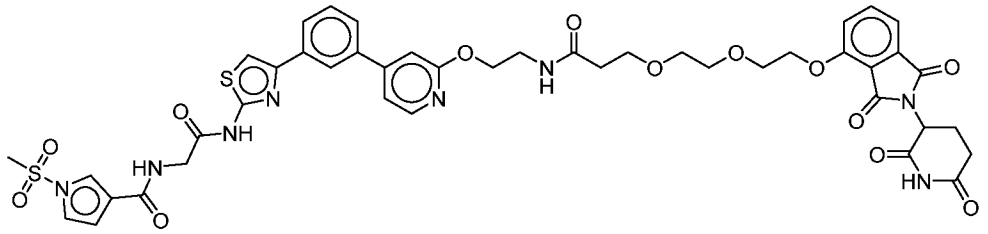
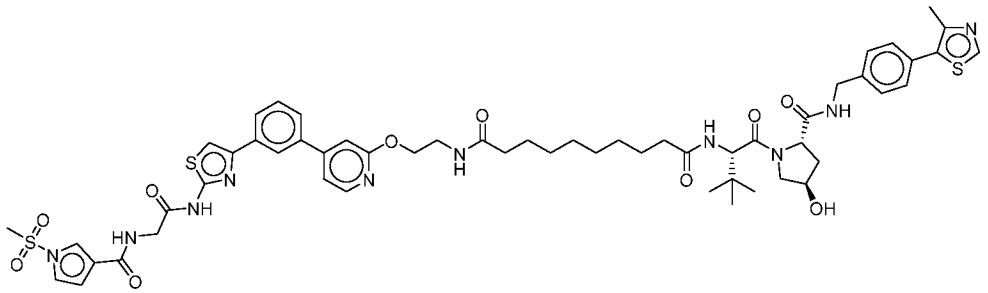
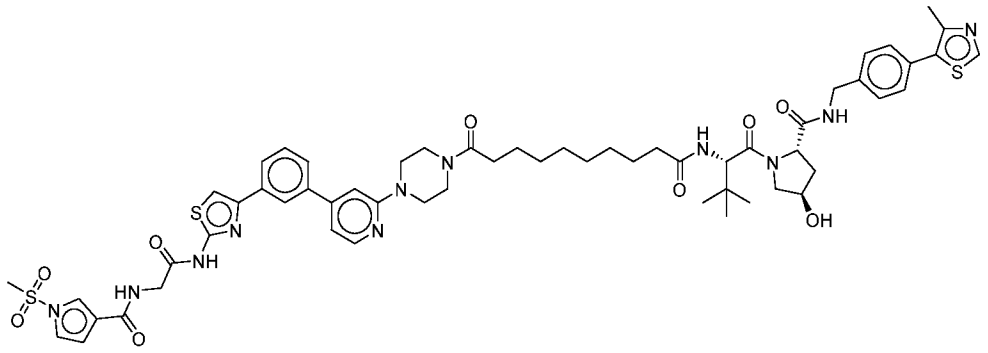
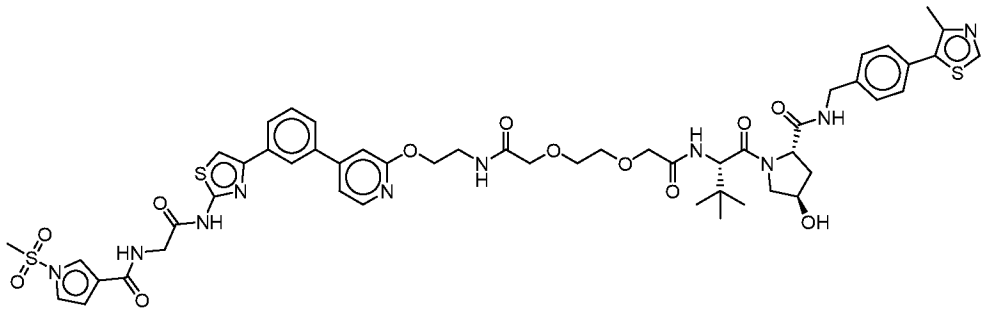
№	Структура
48	
49	
50	
51	

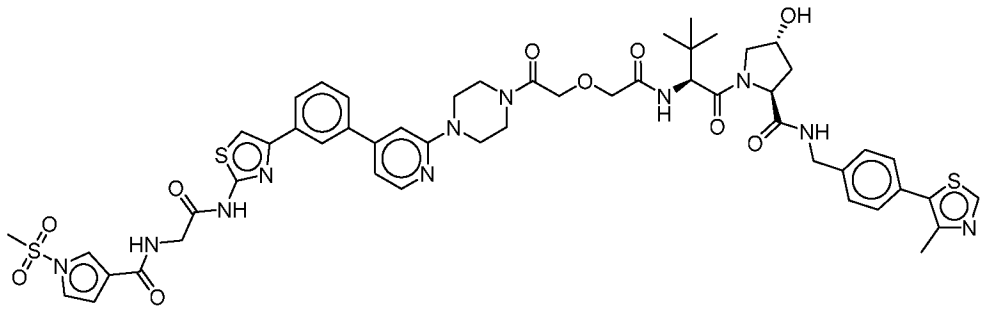
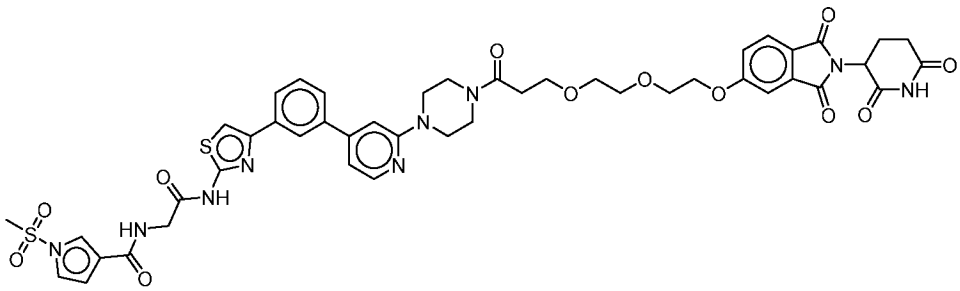
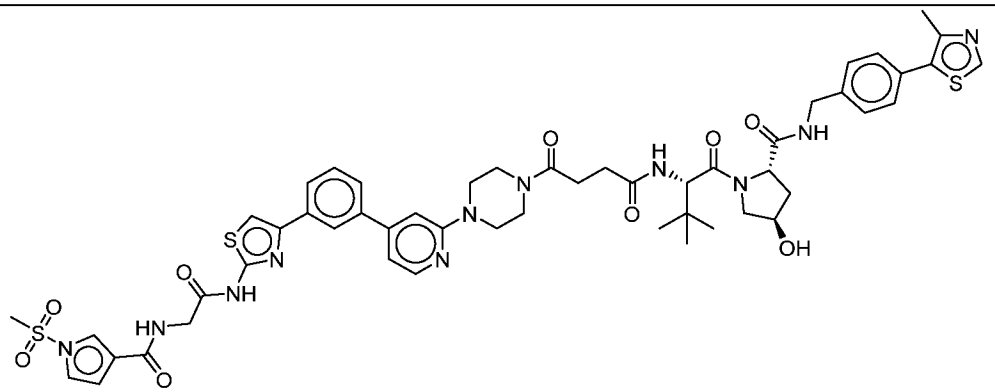
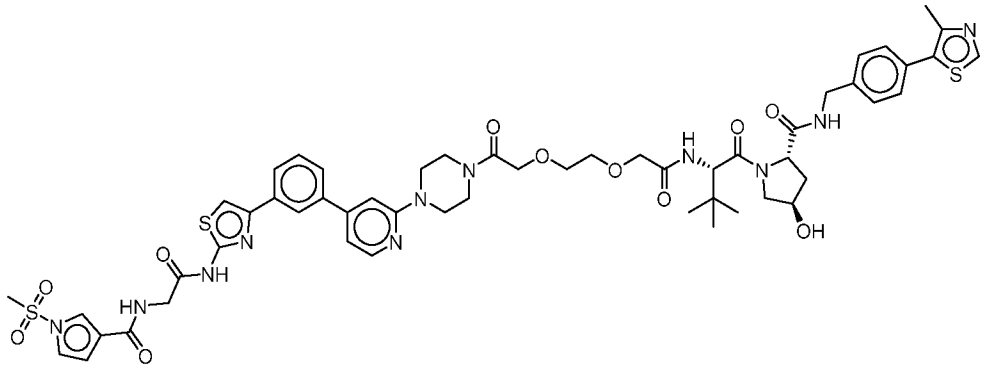
№	Структура
52	
53	
54	
55	

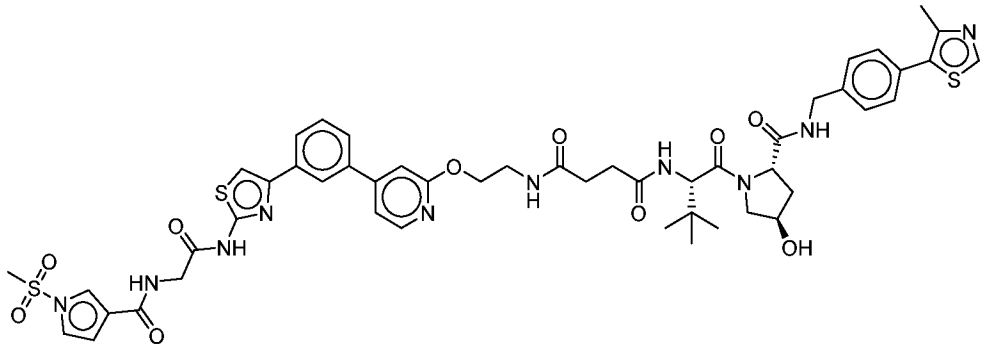
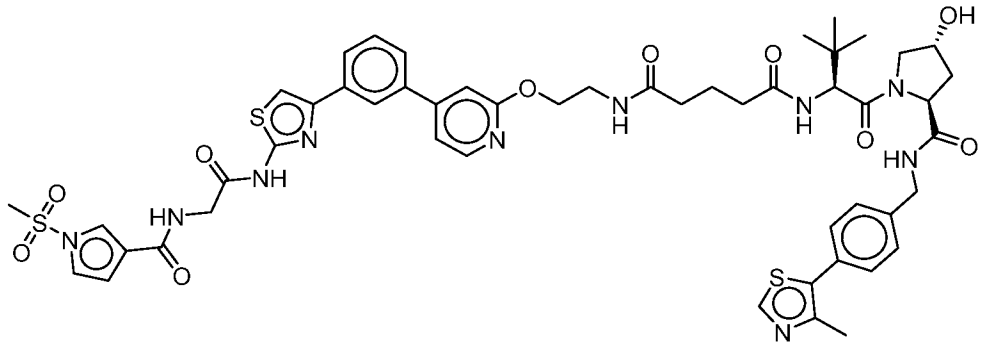
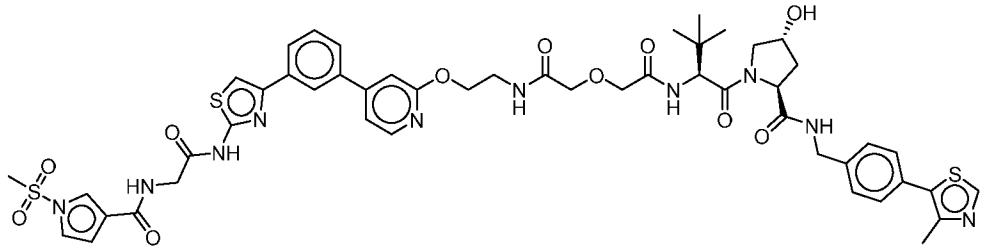
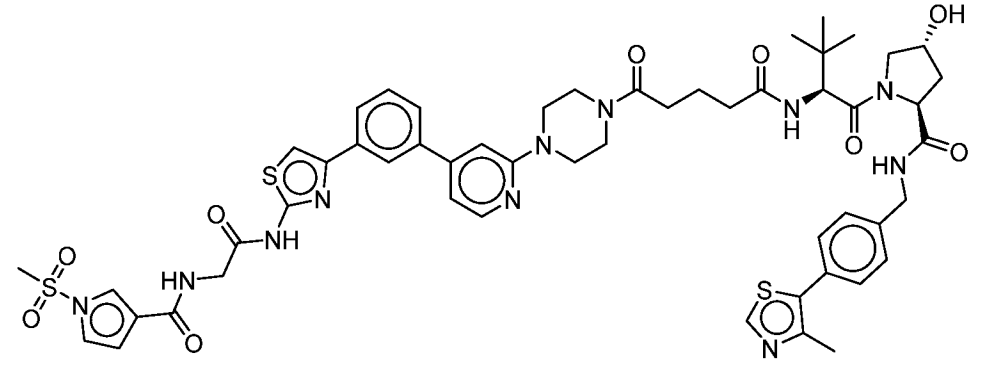
№	Структура
56	
57	
58	
59	

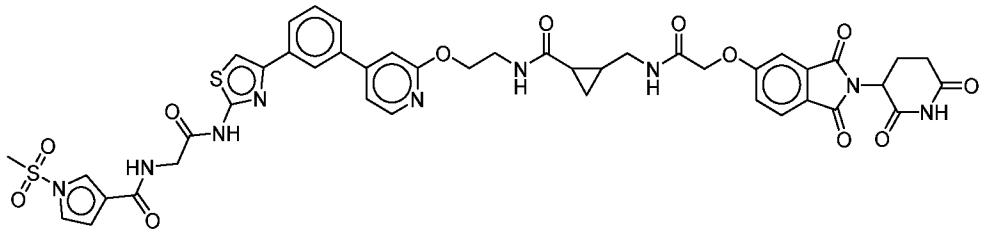
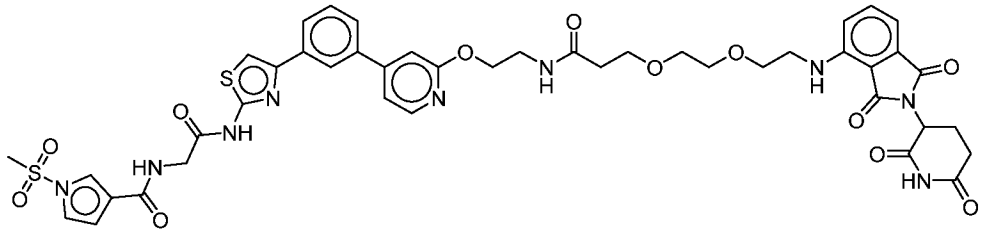
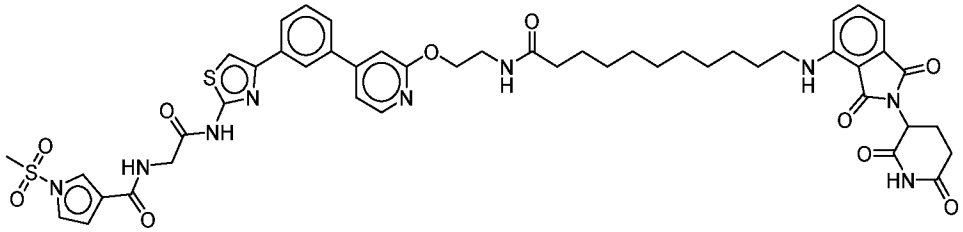
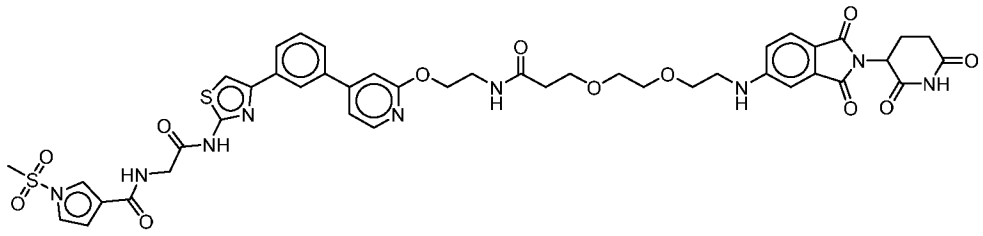
№	Структура
60	
61	
62	
63	

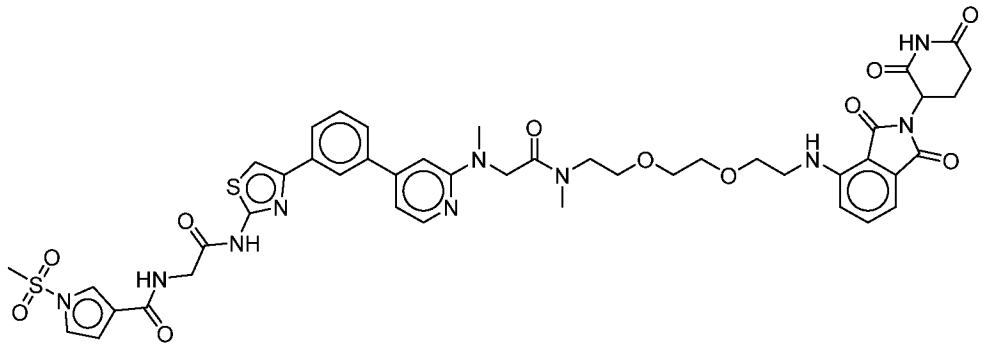
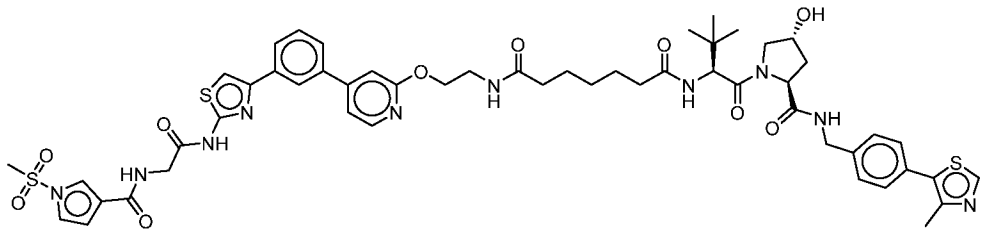
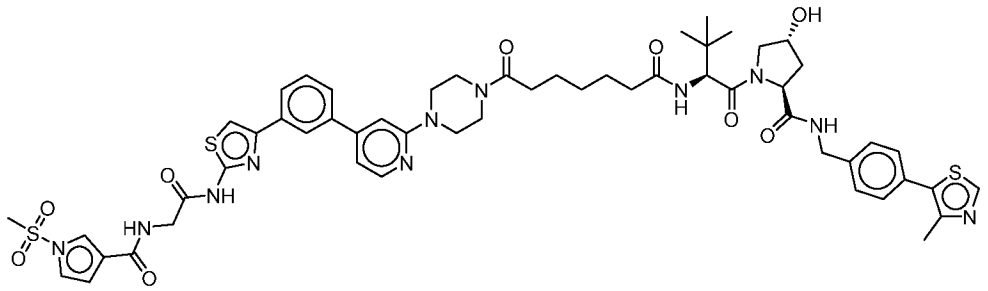
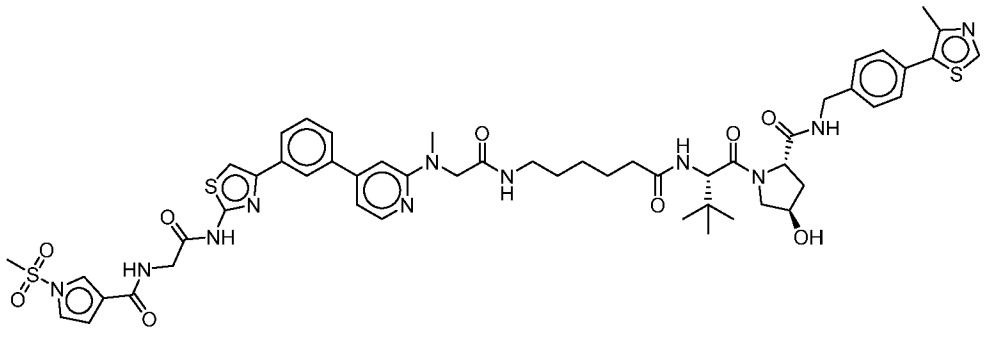
№	Структура
64	
65	
66	
67	

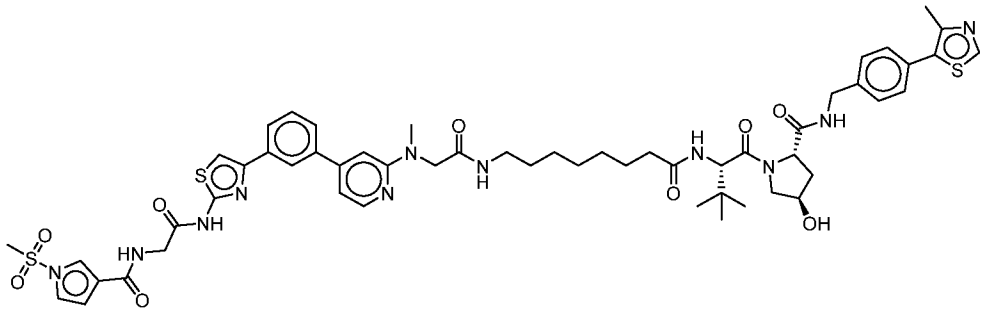
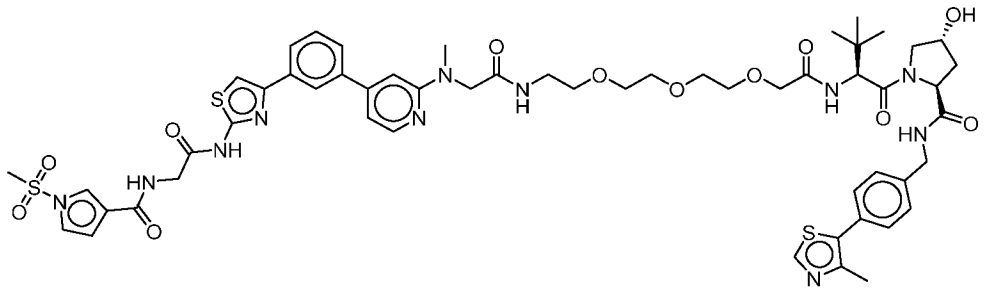
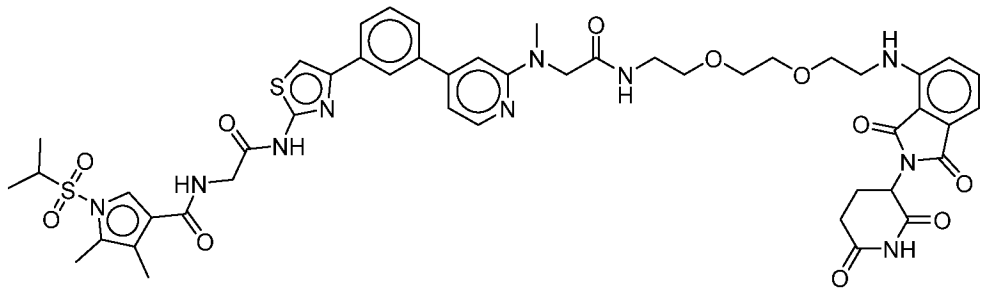
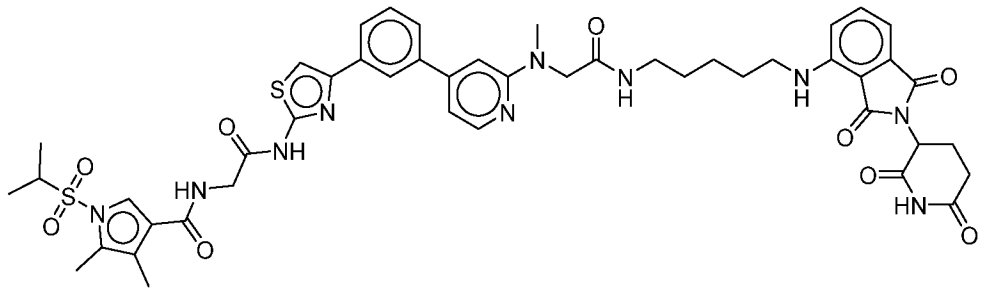
№	Структура
68	
69	
70	
71	

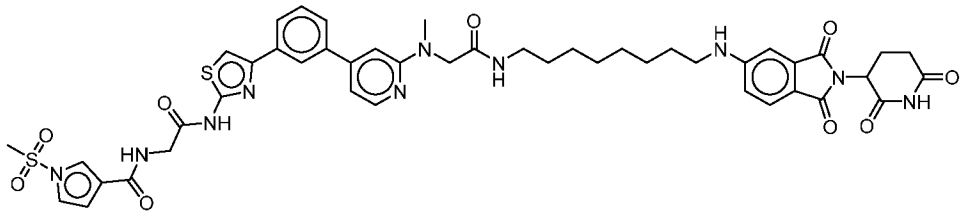
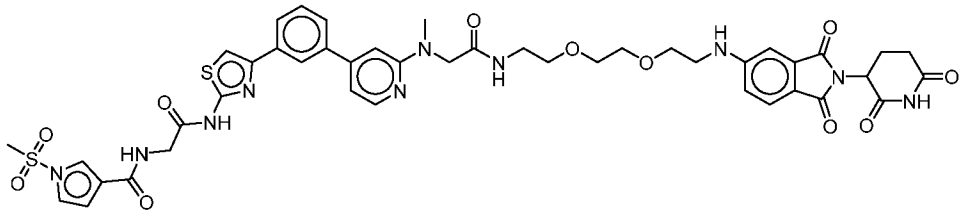
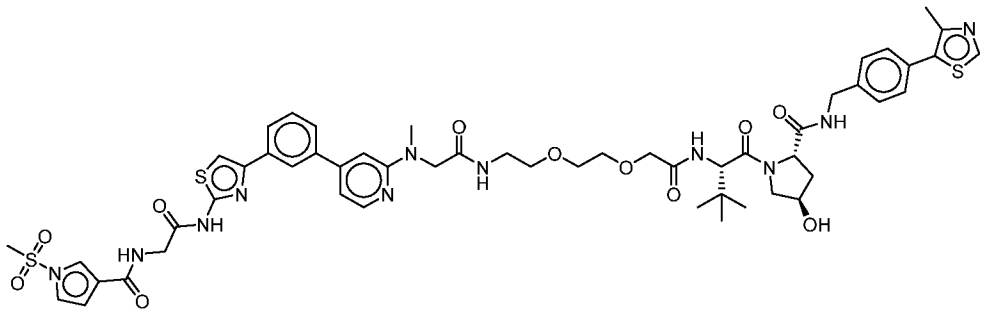
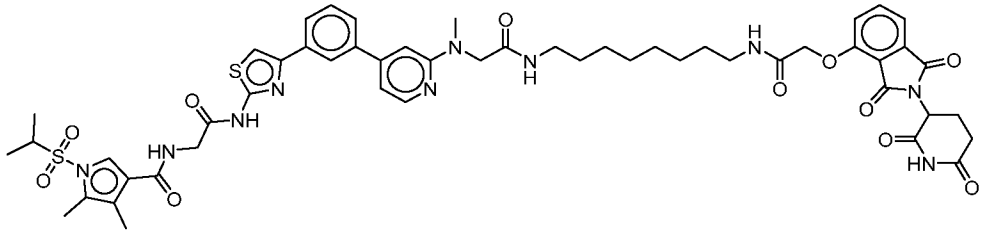
№	Структура
72	
73	
74	
75	

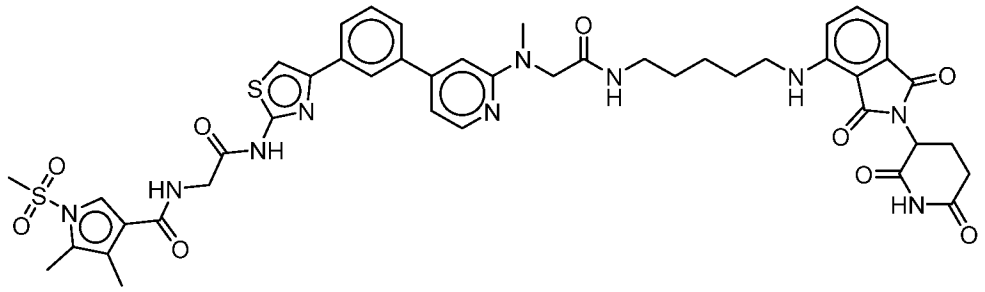
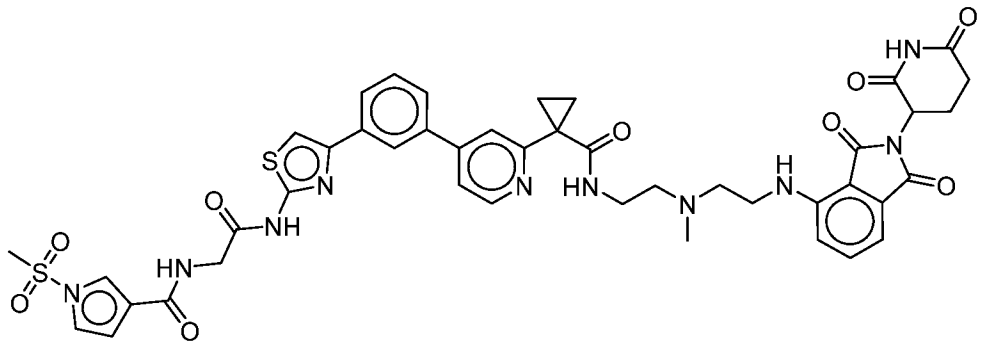
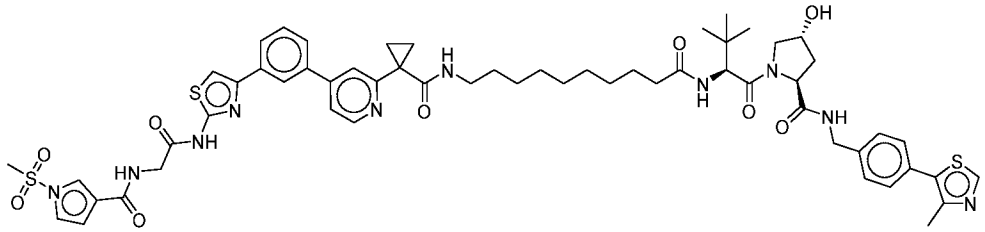
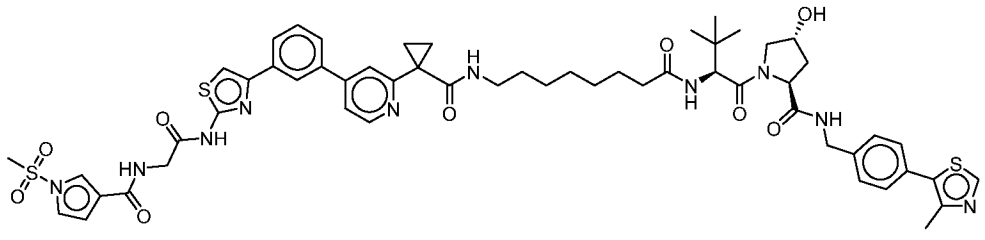
№	Структура
76	
77	
78	
79	

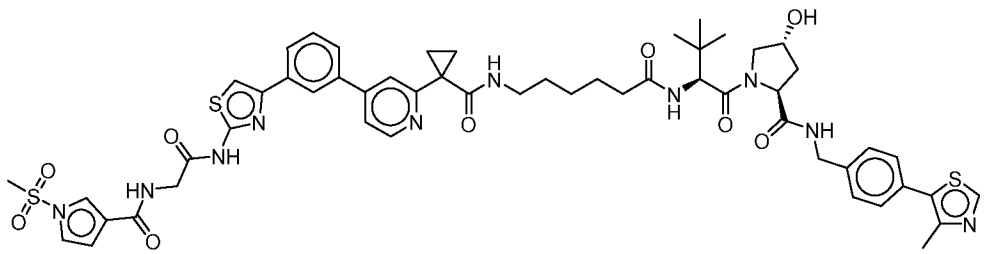
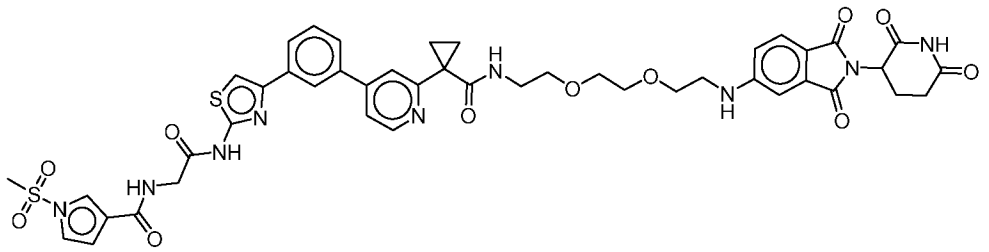
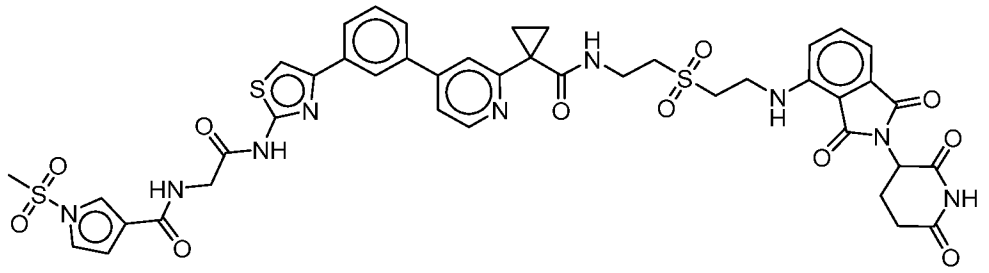
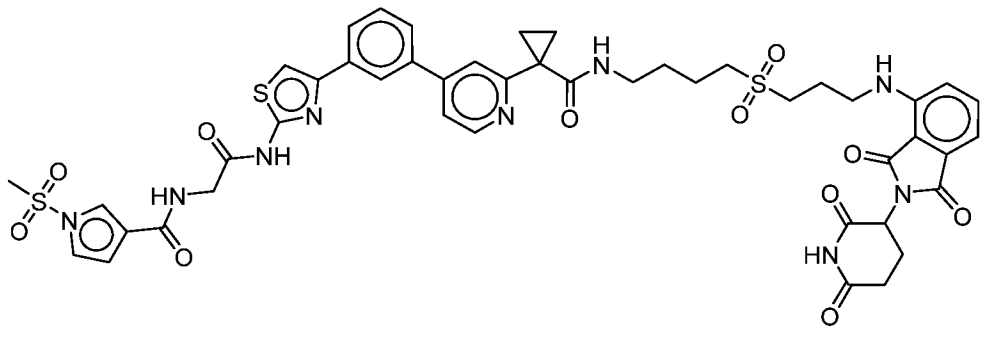
№	Структура
80	
81	
82	
83	

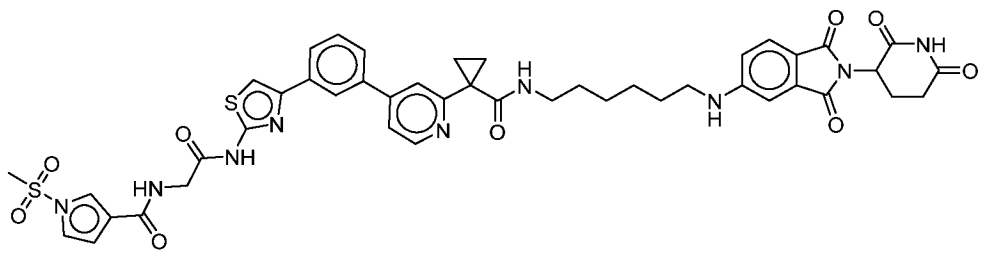
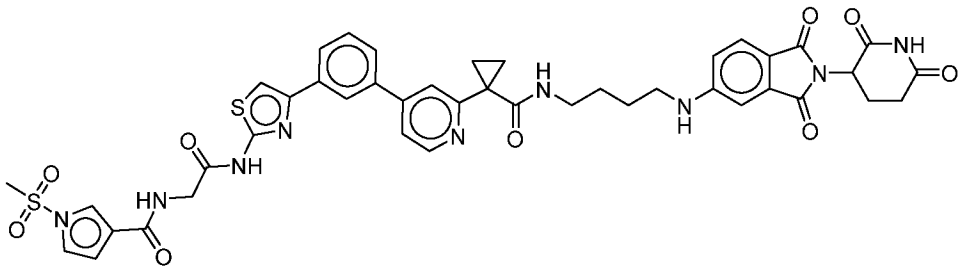
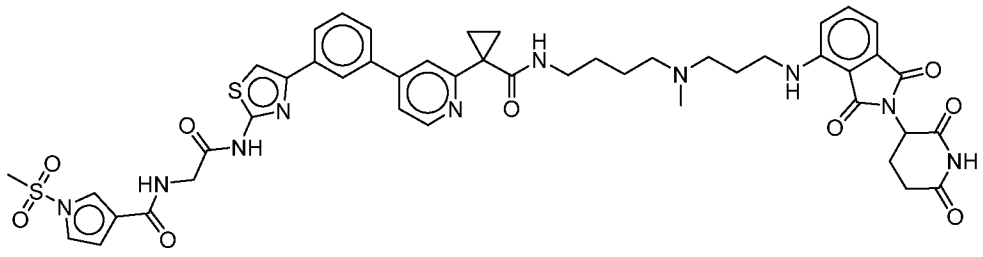
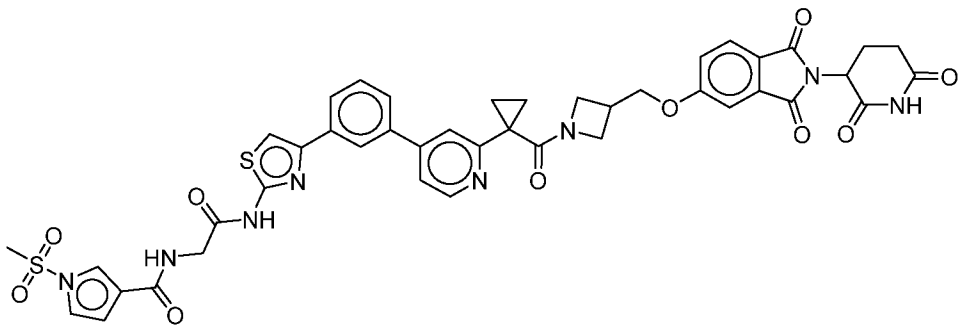
№	Структура
84	
85	
86	
87	

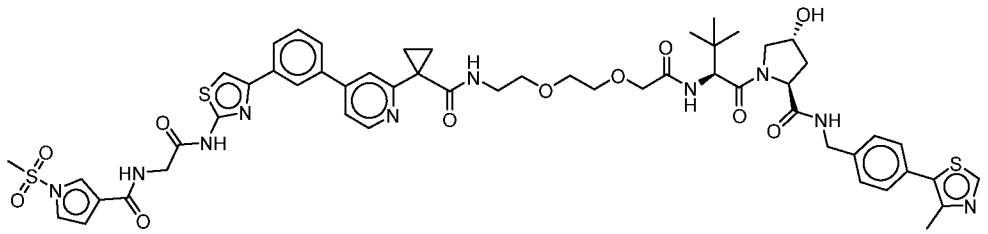
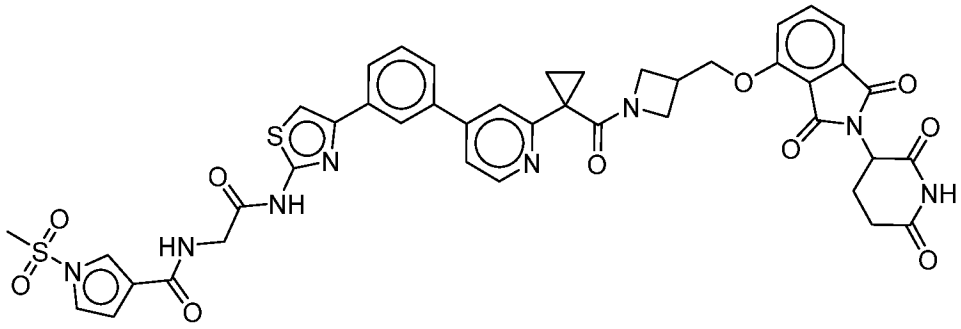
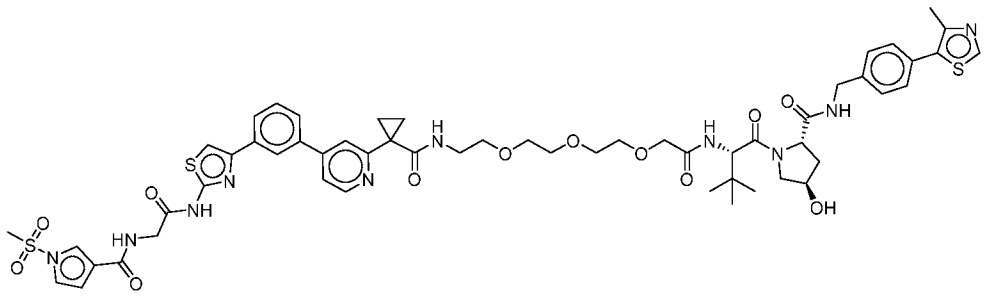
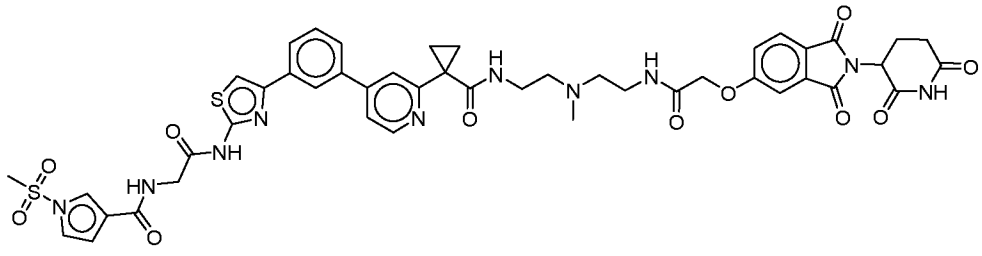
№	Структура
88	
89	
90	
91	

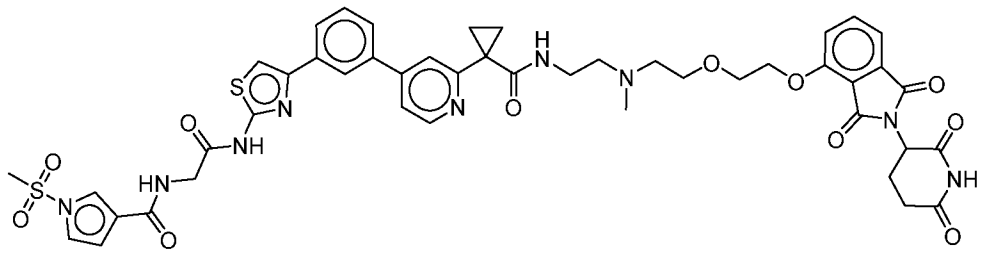
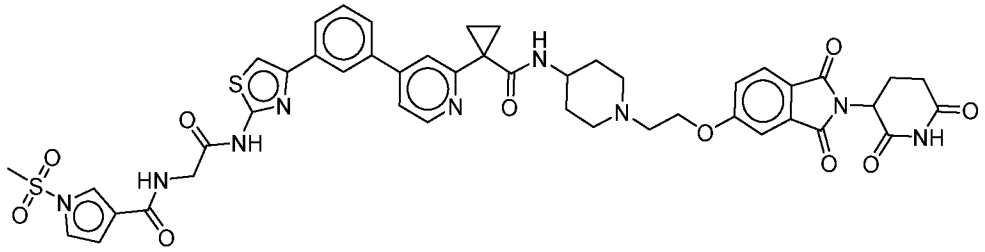
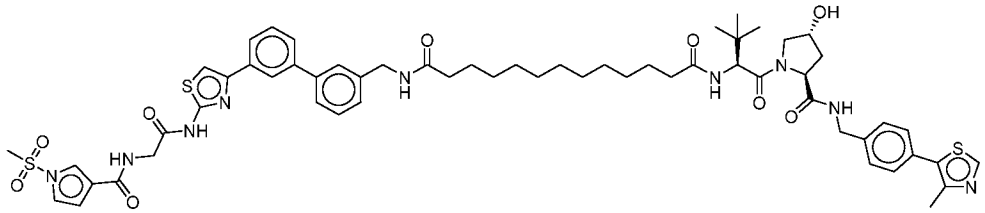
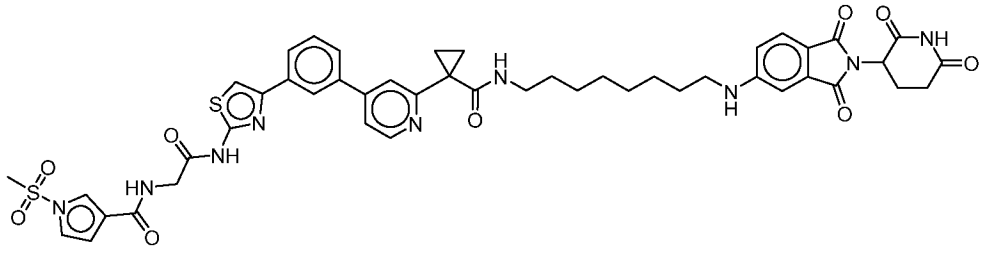
№	Структура
92	
93	
94	
95	

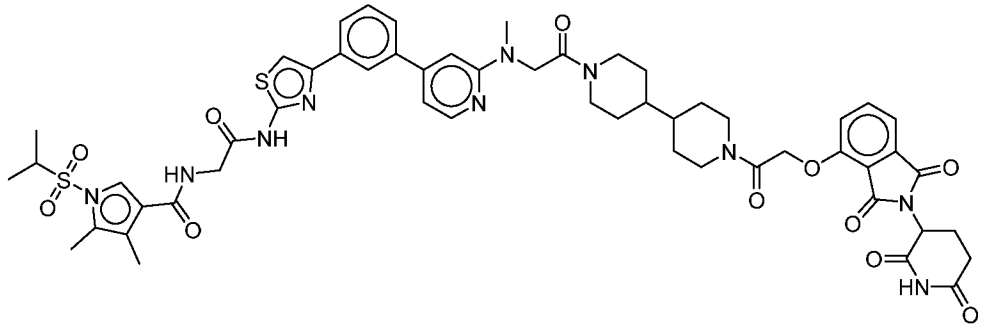
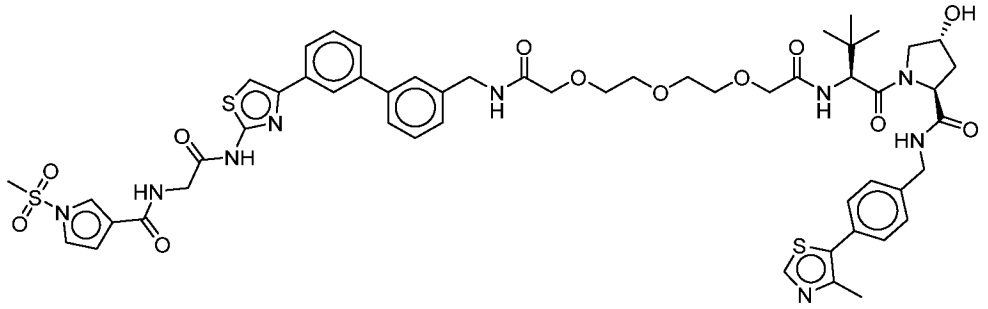
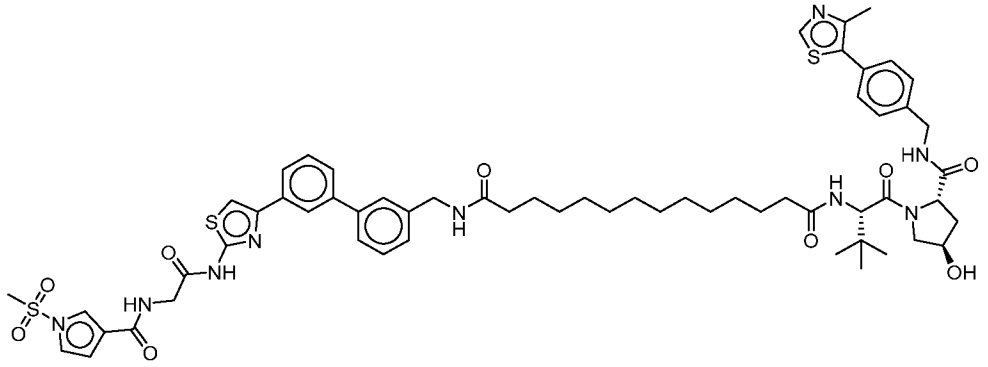
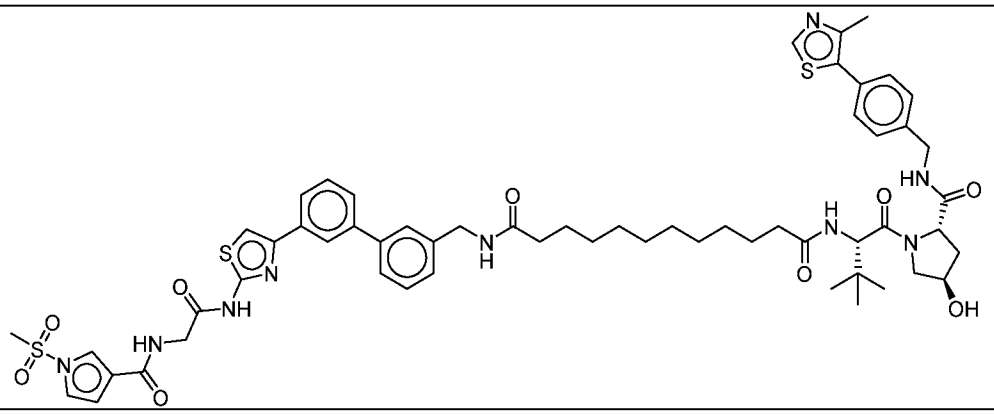
№	Структура
96	
97	
98	
99	

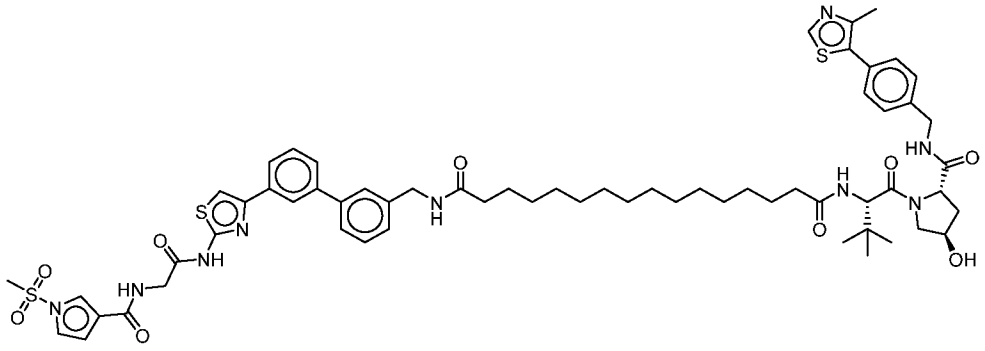
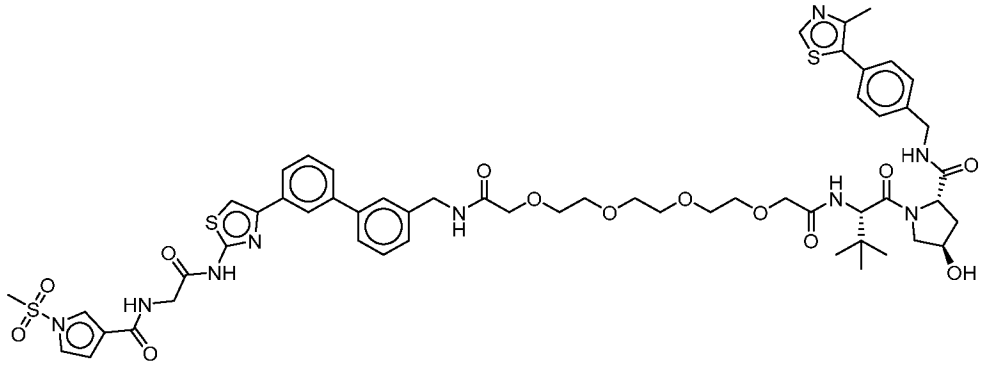
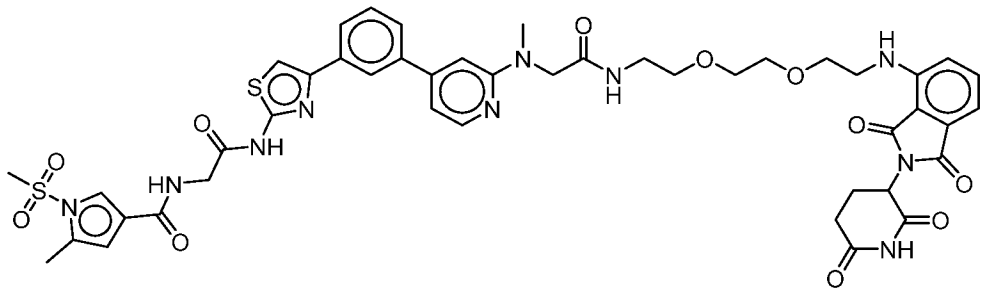
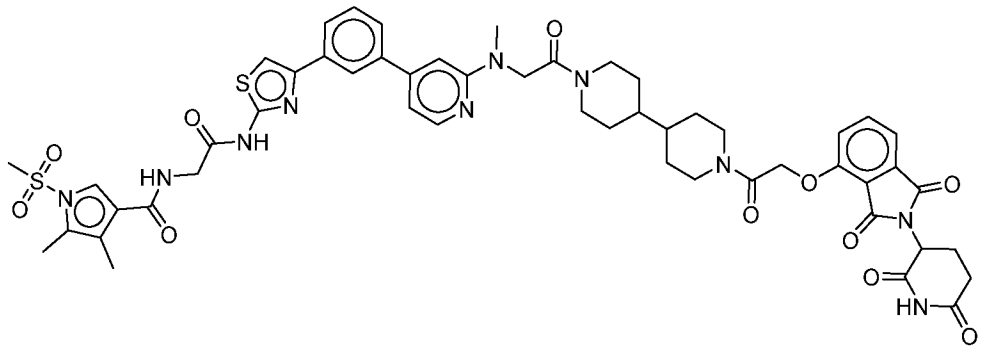
№	Структура
100	
101	
102	
103	

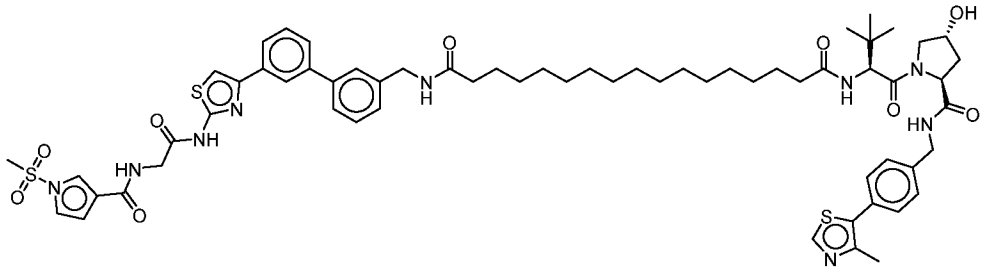
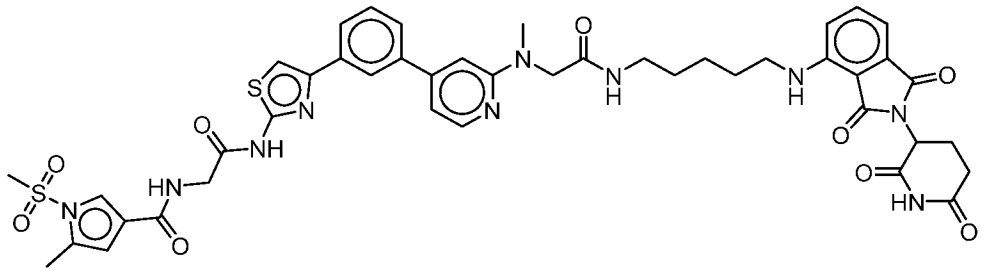
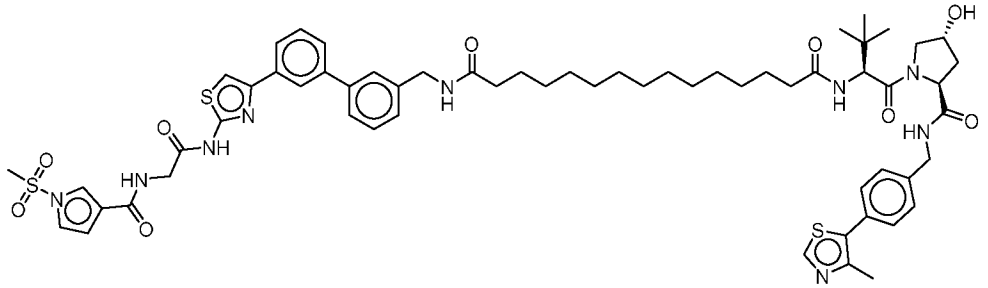
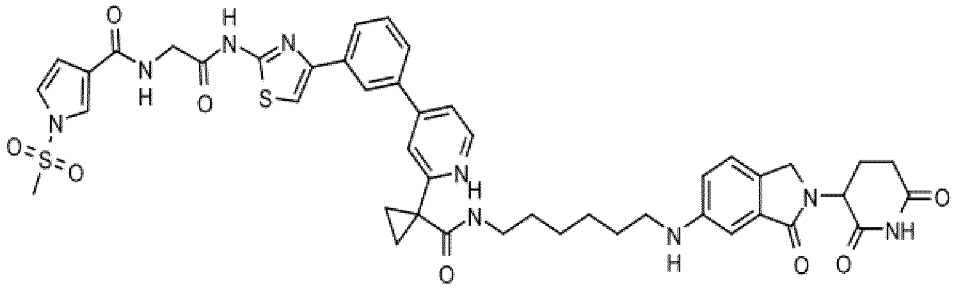
№	Структура
104	
105	
106	
107	

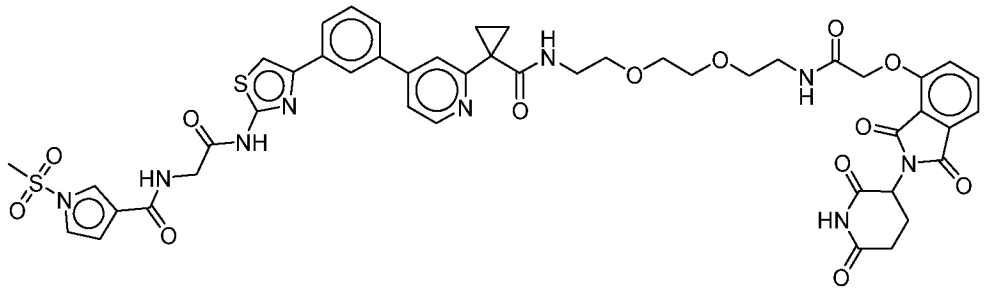
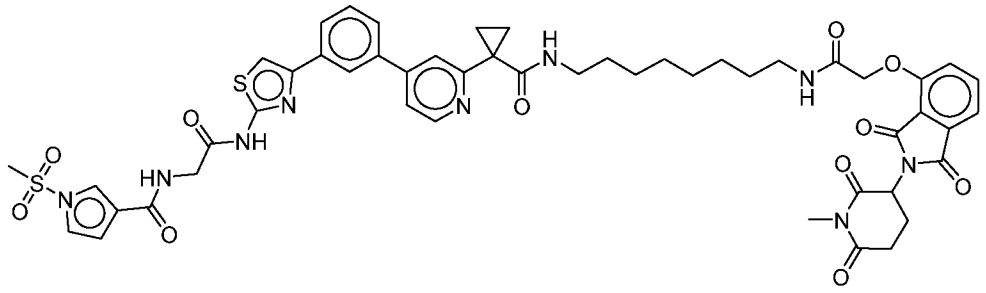
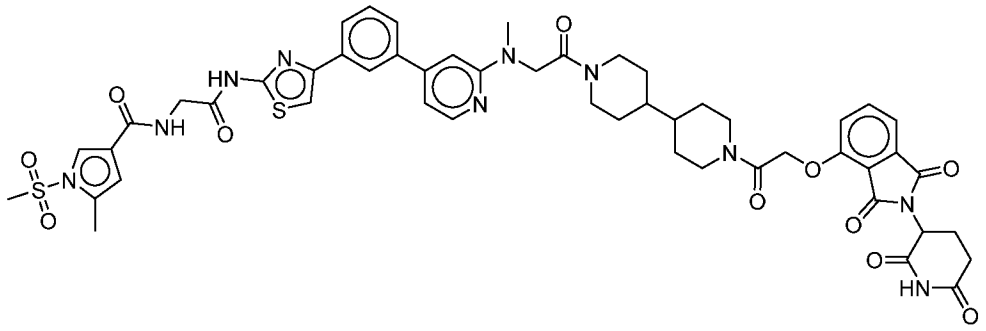
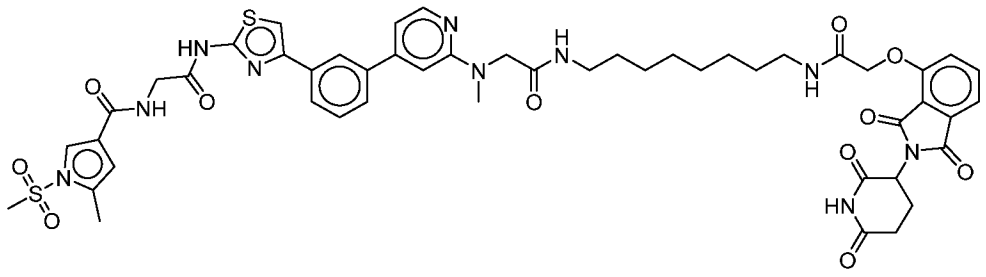
№	Структура
108	
109	
110	
111	

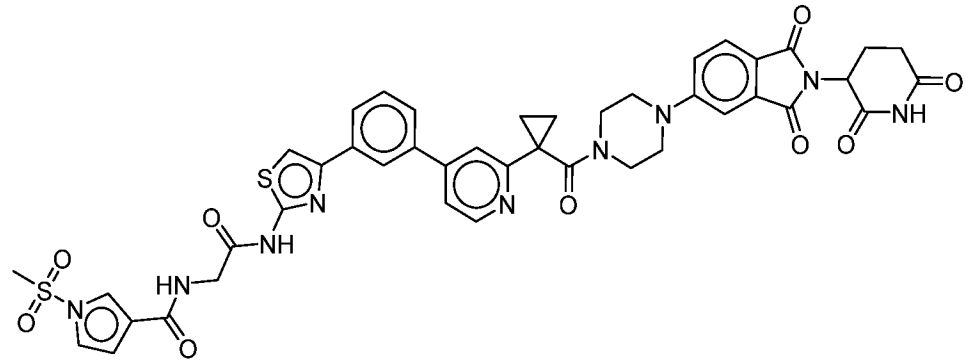
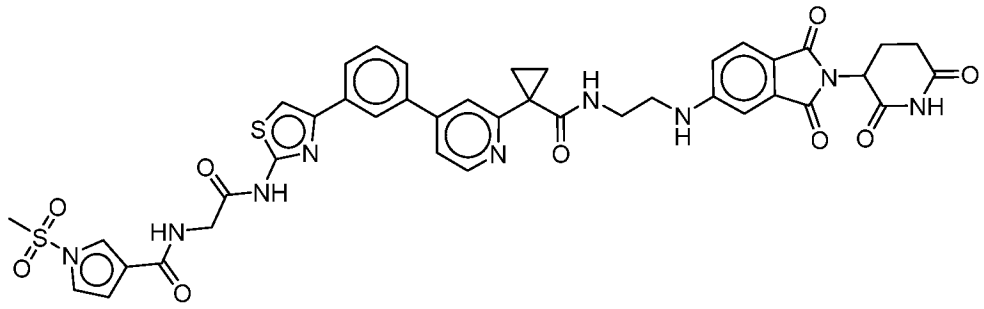
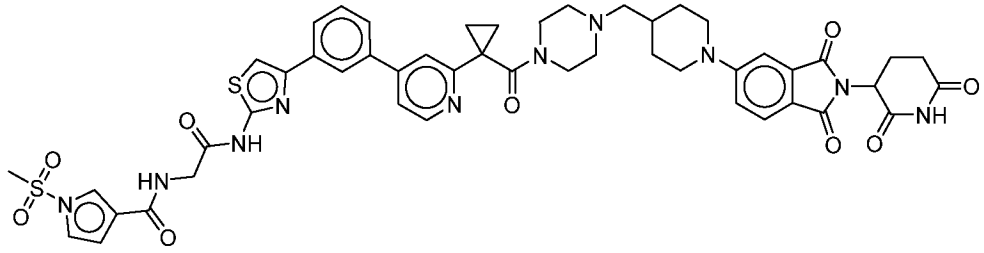
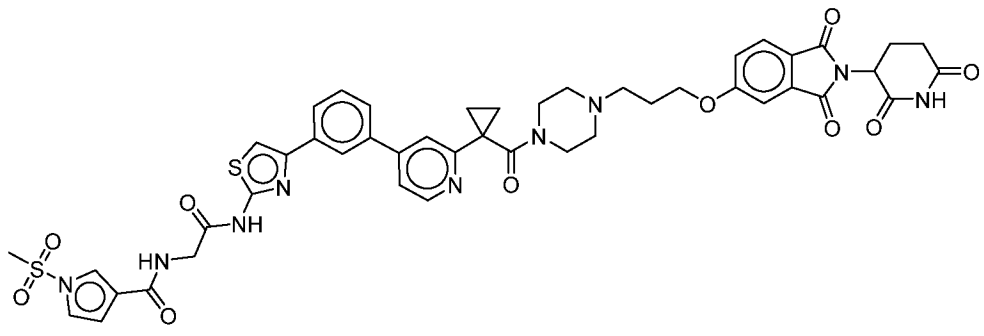
№	Структура
112	
113	
114	
115	

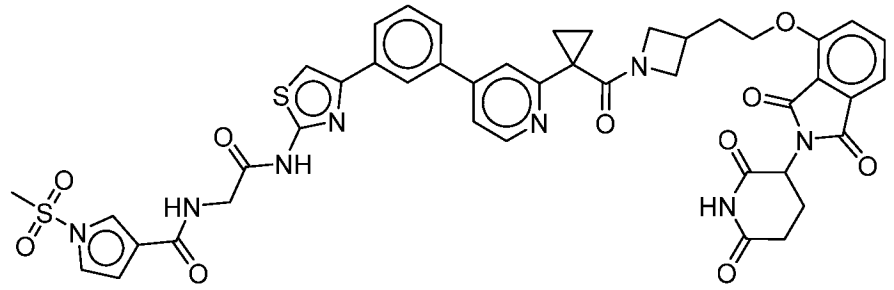
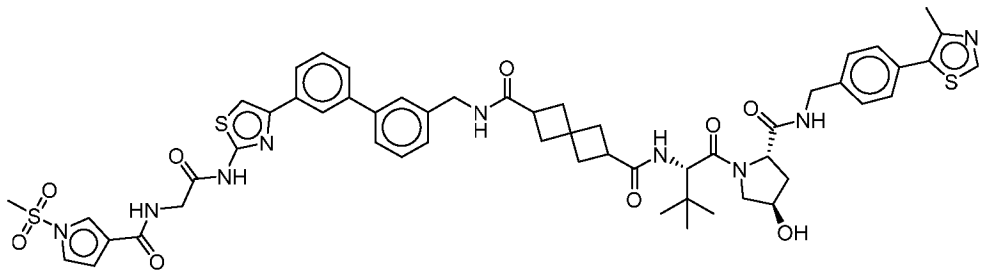
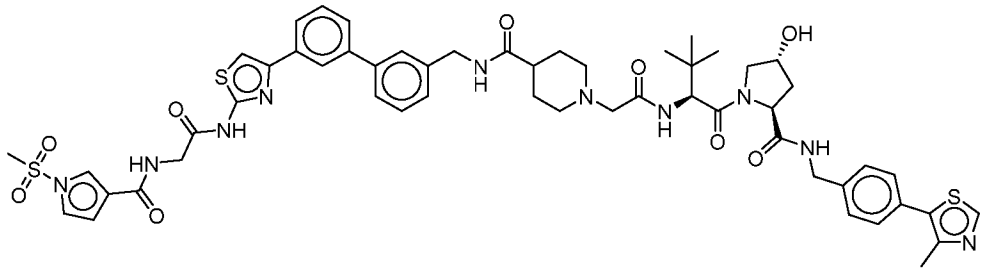
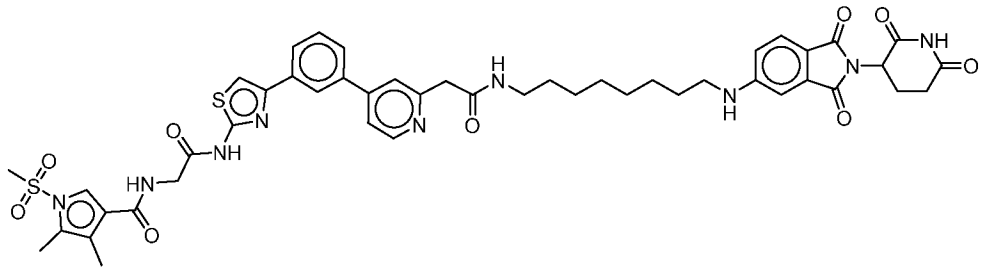
№	Структура
116	
117	
118	
119	

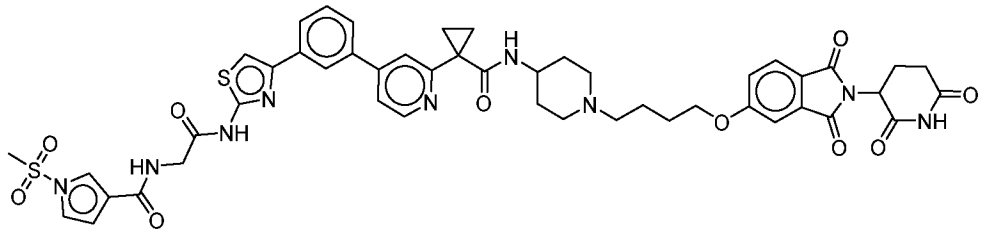
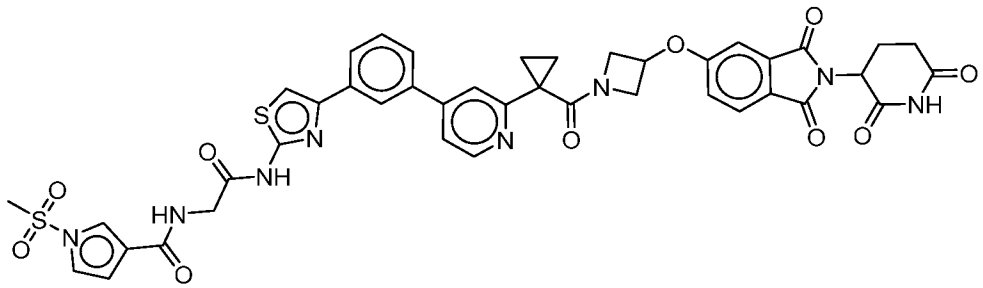
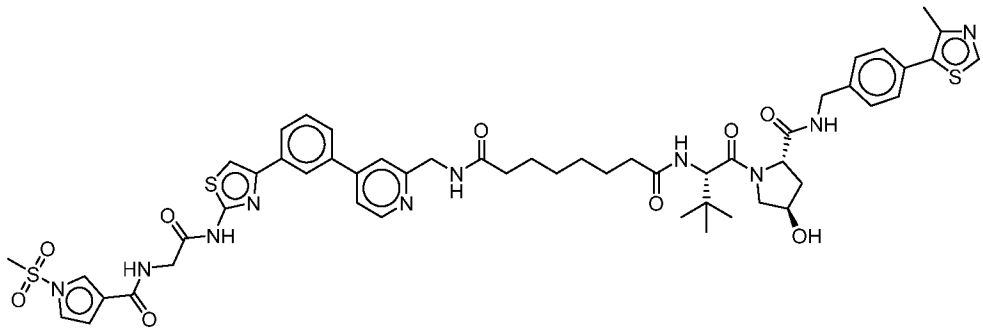
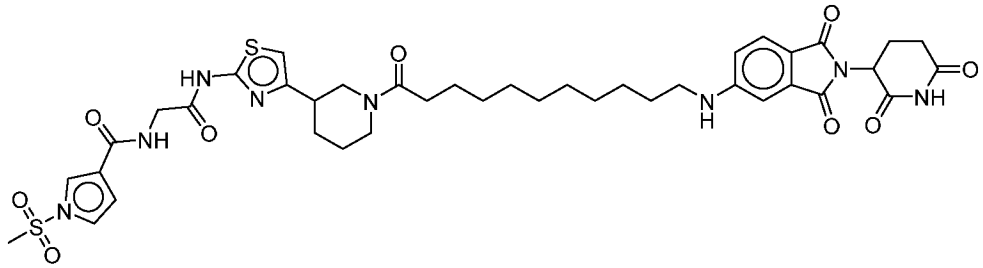
№	Структура
120	
121	
122	
123	

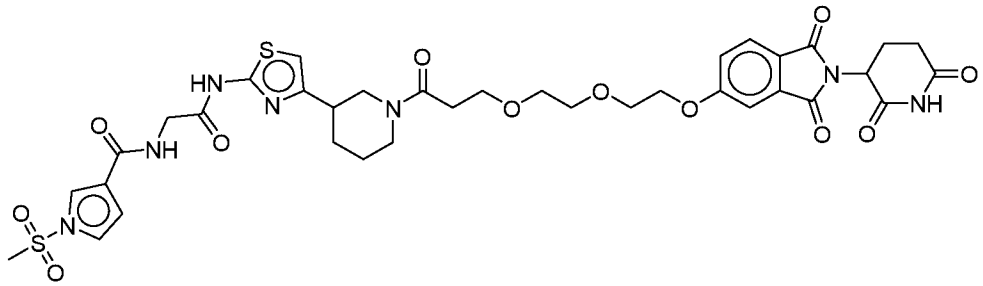
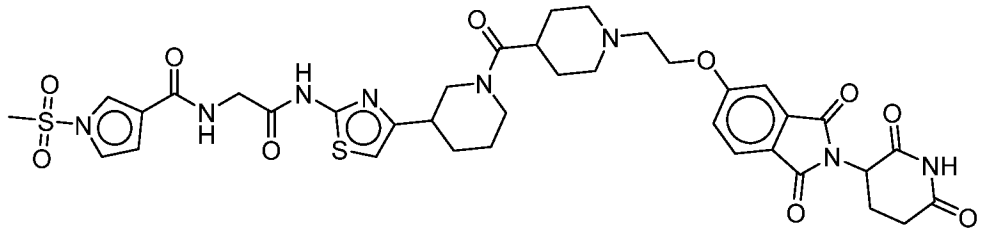
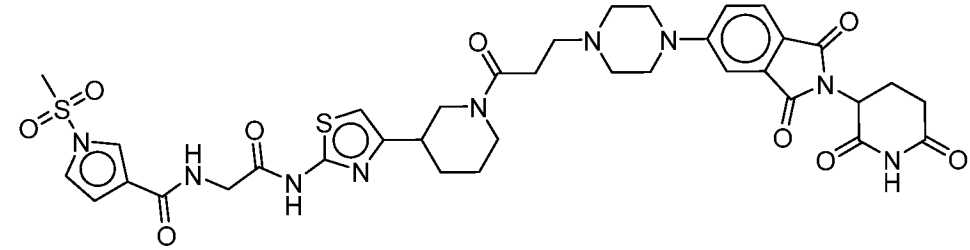
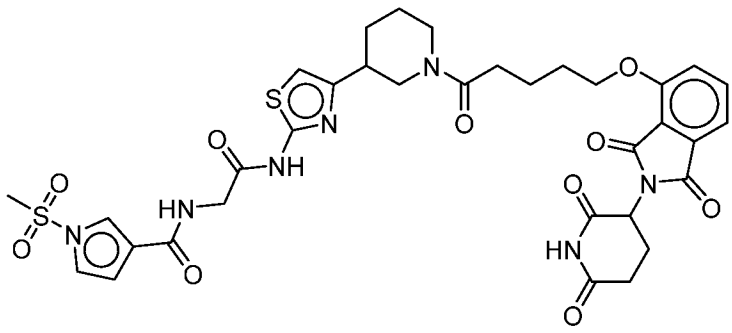
№	Структура
124	
125	
126	
127	

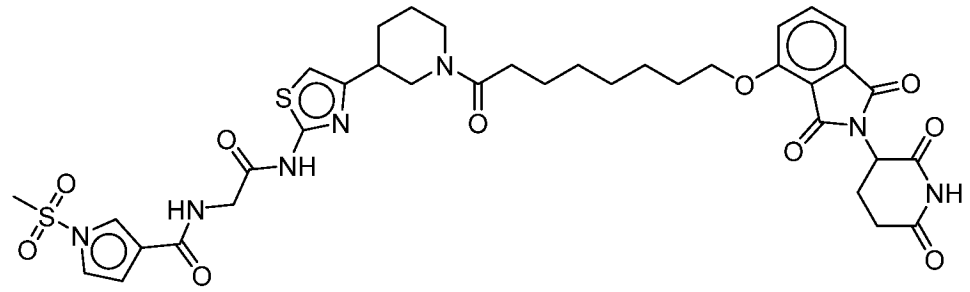
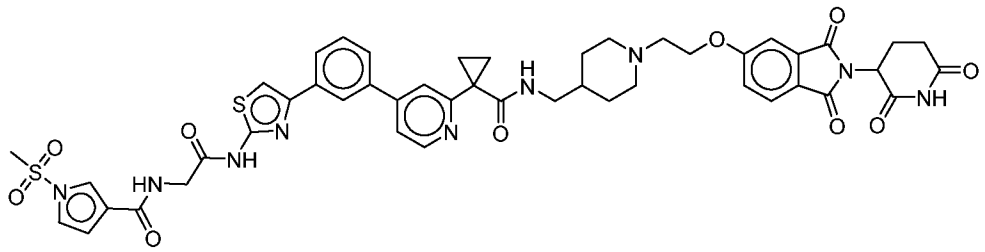
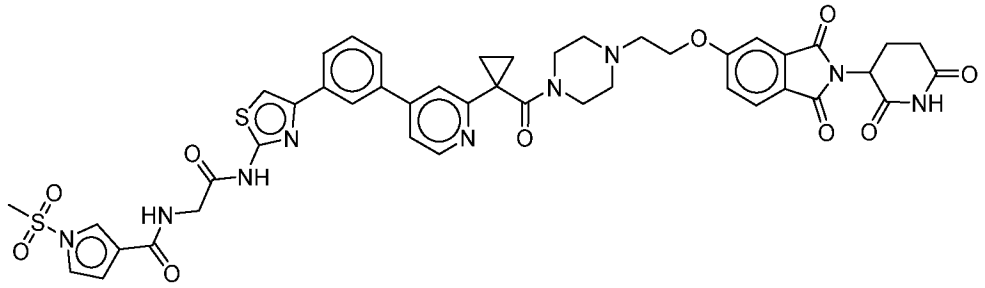
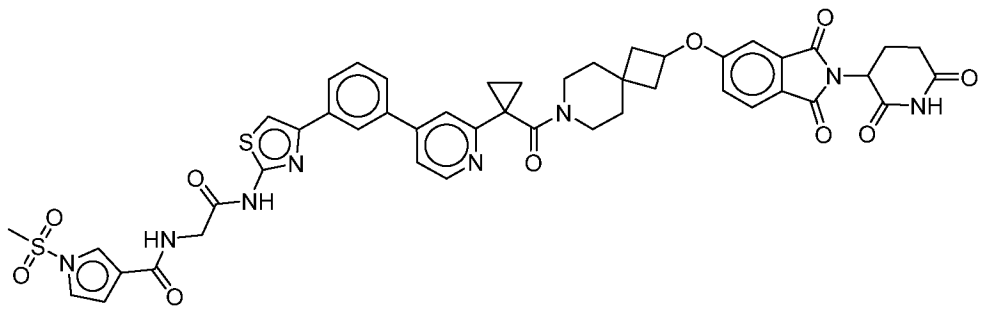
№	Структура
128	
129	
130	
131	

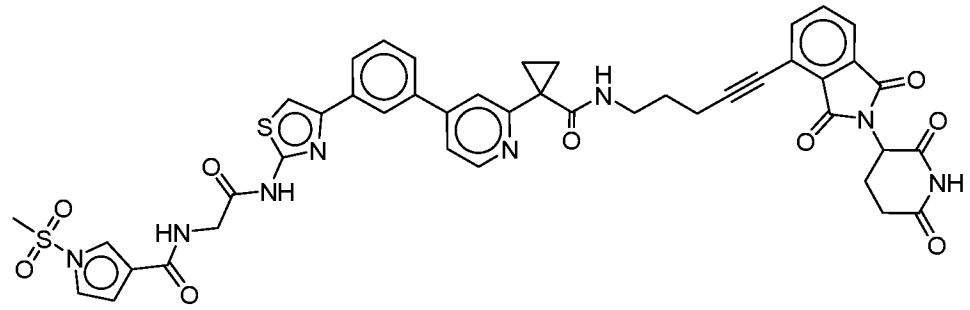
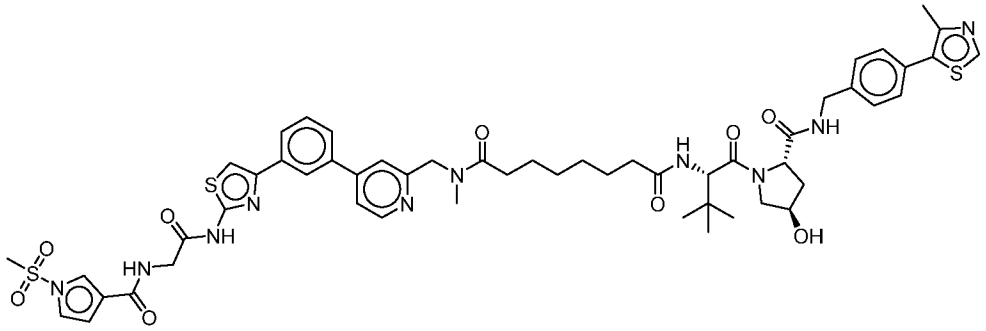
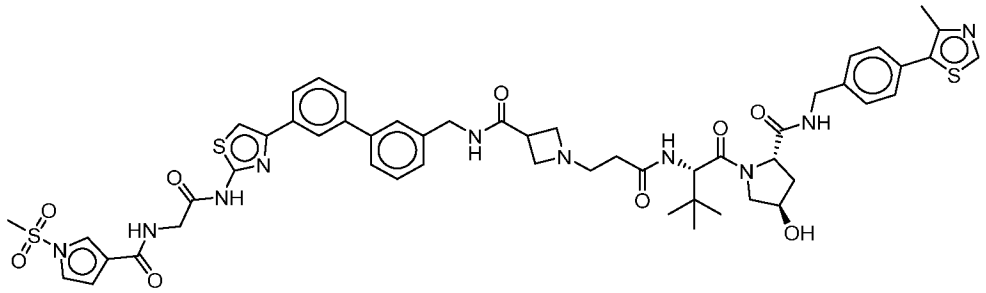
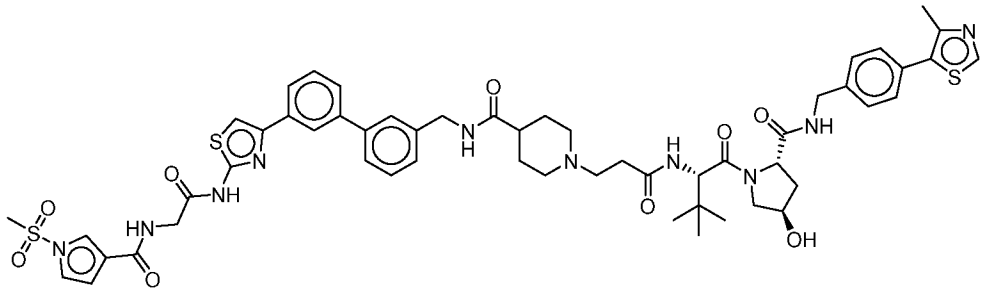
№	Структура
132	
133	
134	
135	

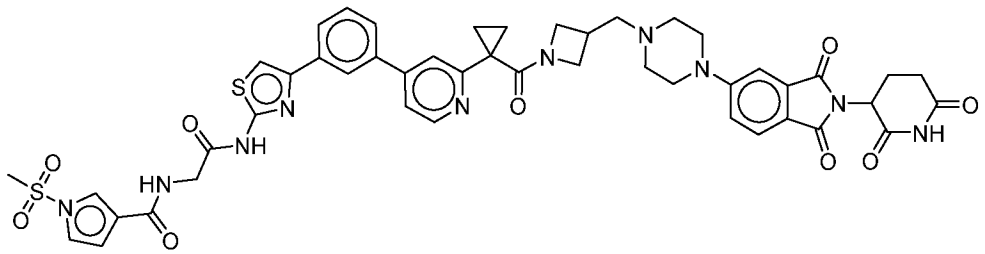
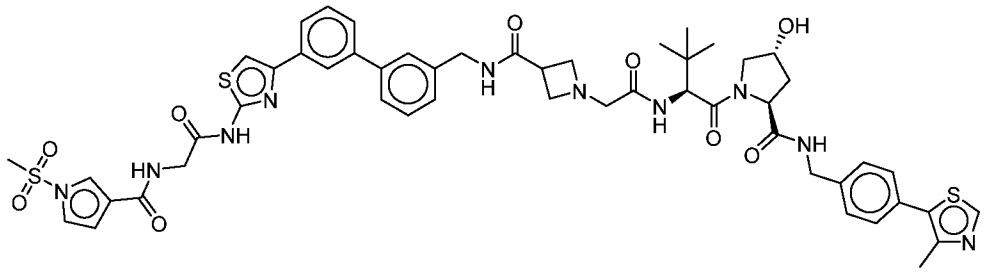
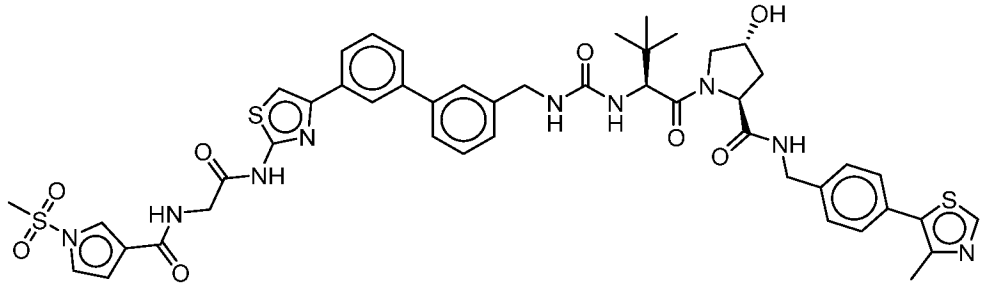
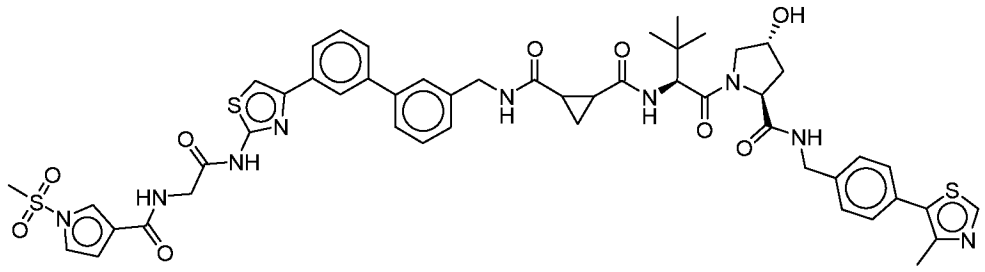
№	Структура
136	
137	
138	
139	

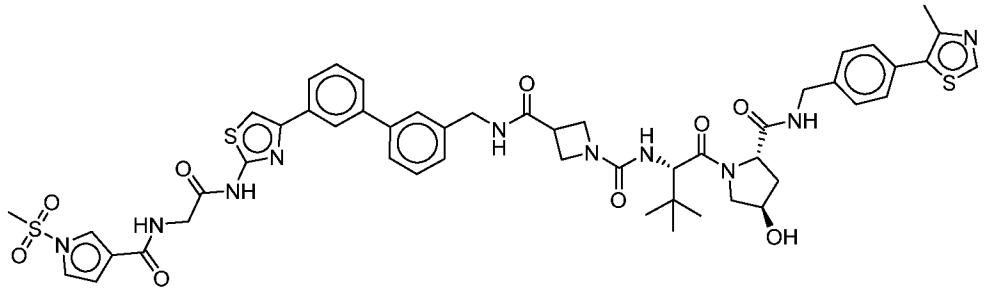
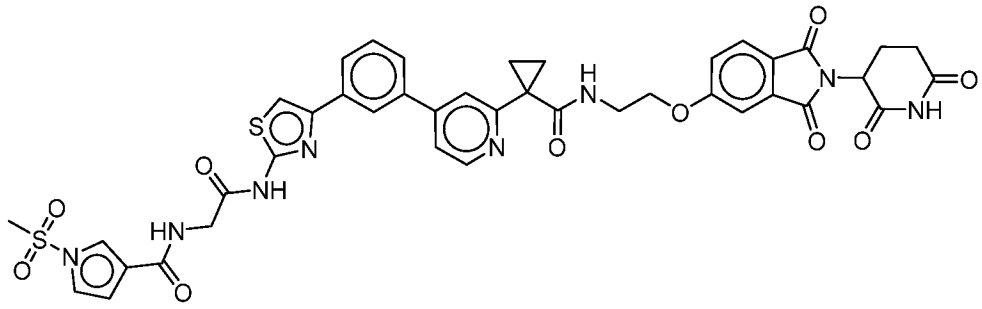
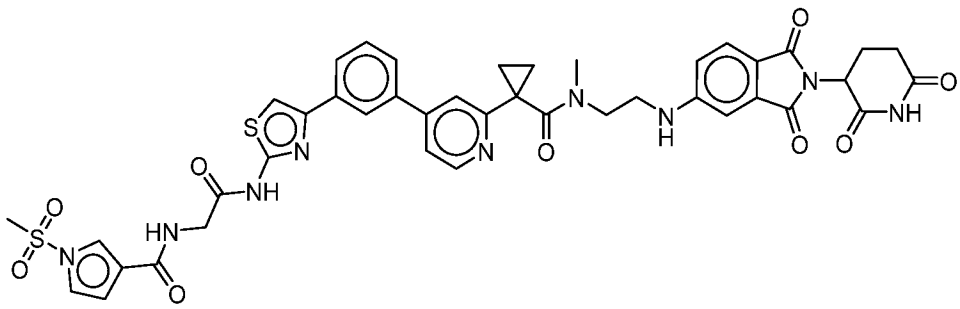
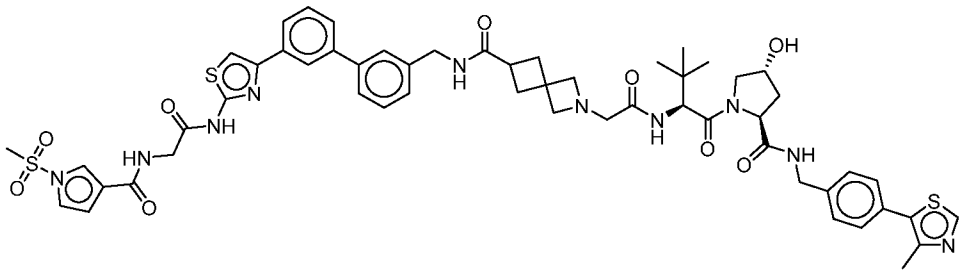
№	Структура
140	
141	
142	
143	

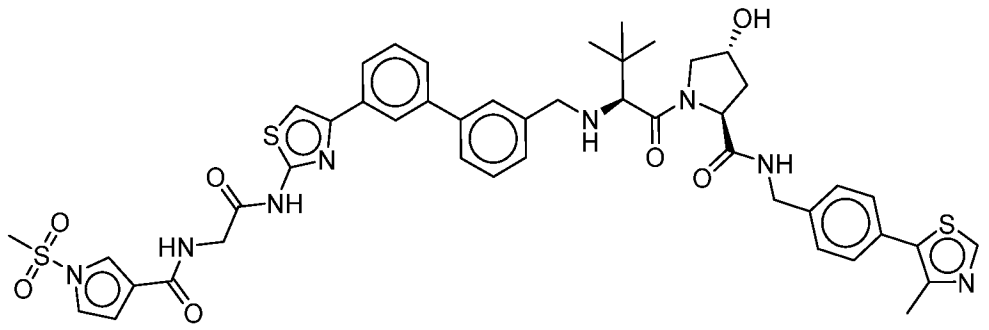
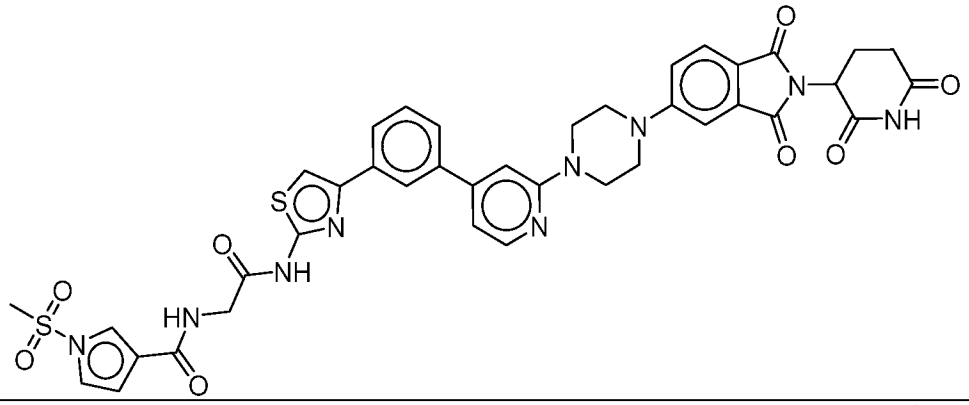
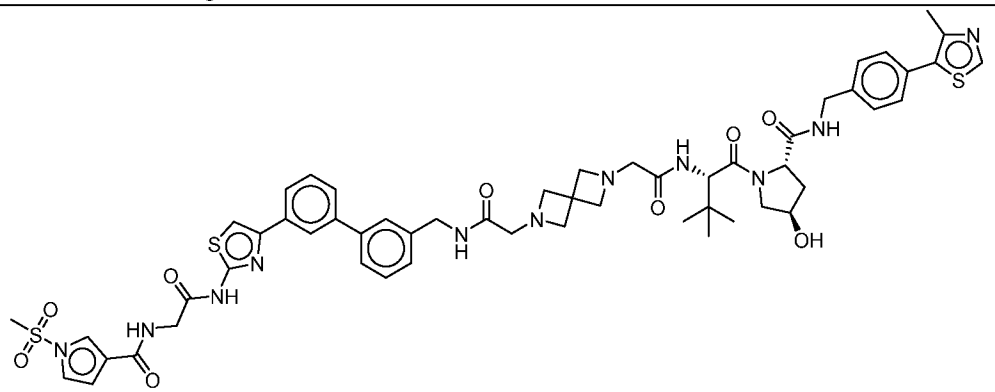
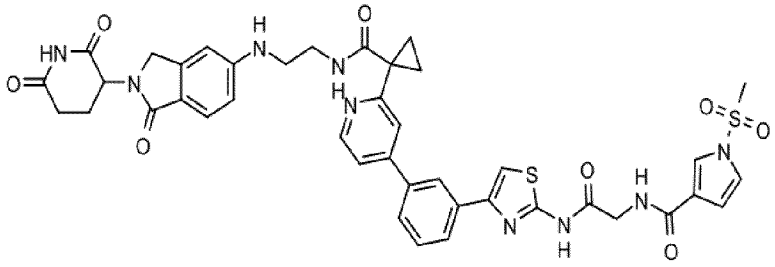
№	Структура
144	
145	
146	
147	

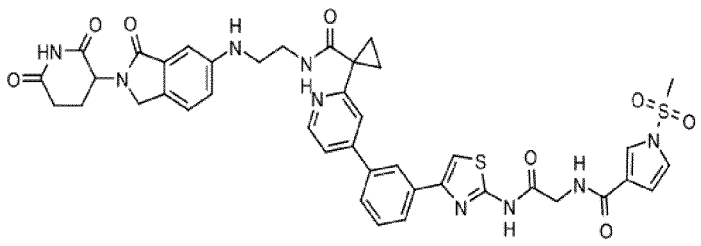
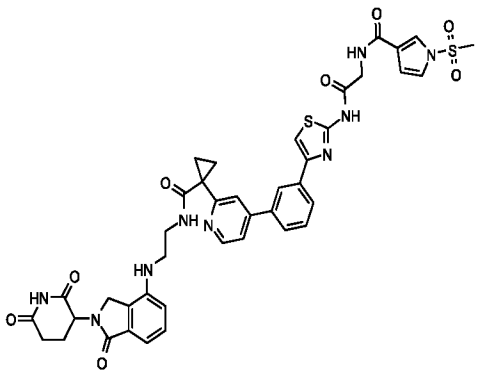
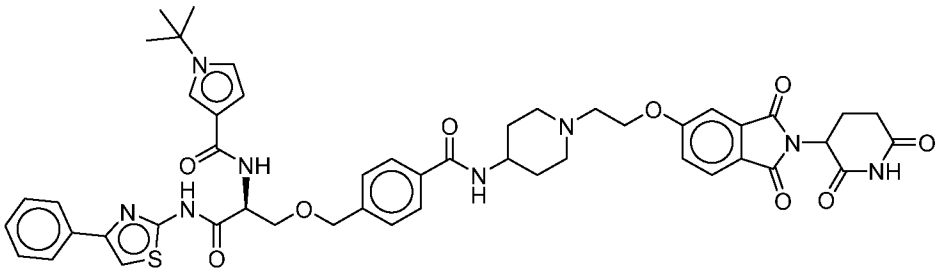
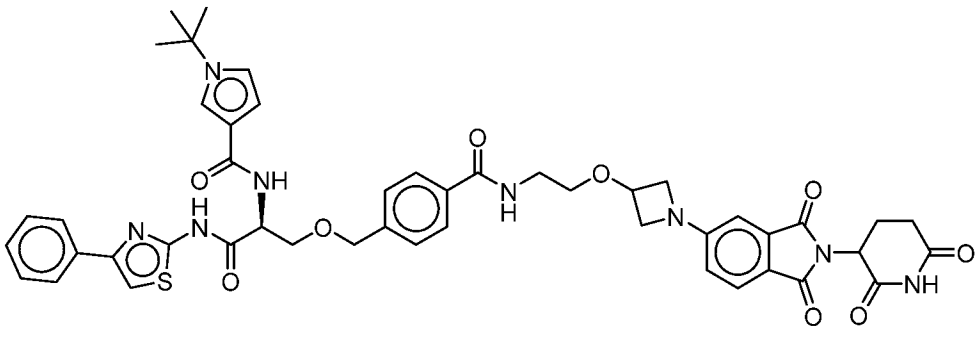
№	Структура
148	
149	
150	
151	

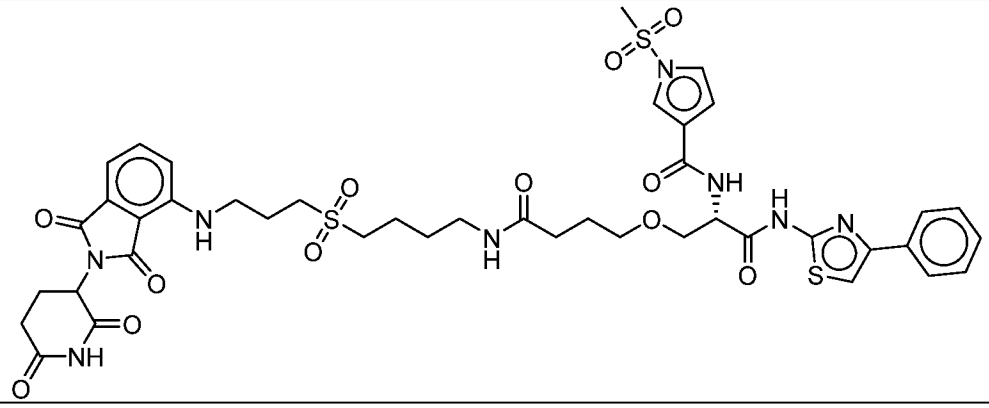
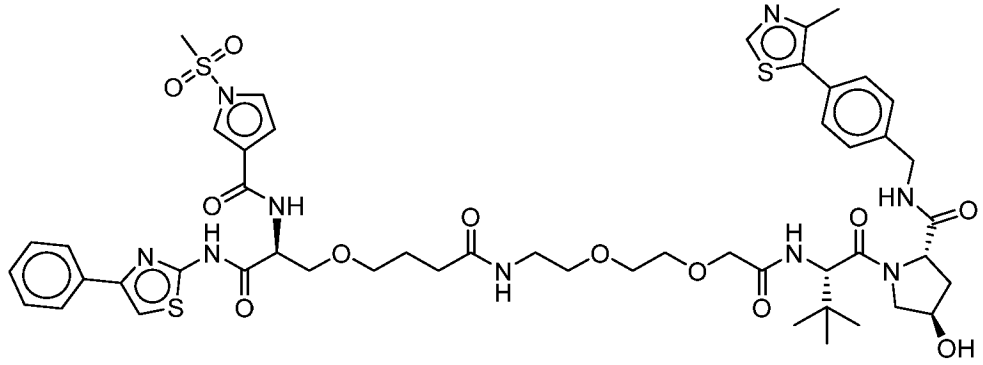
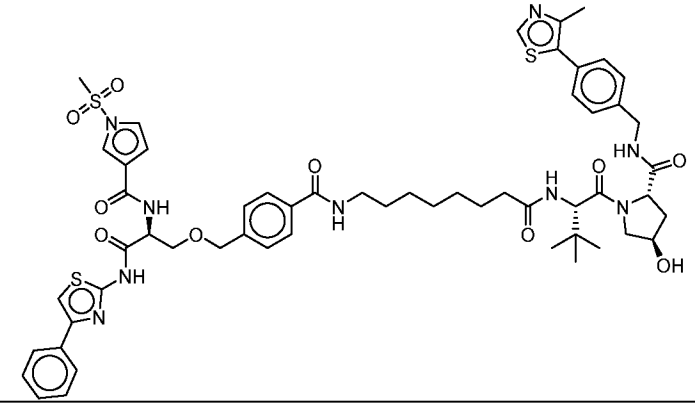
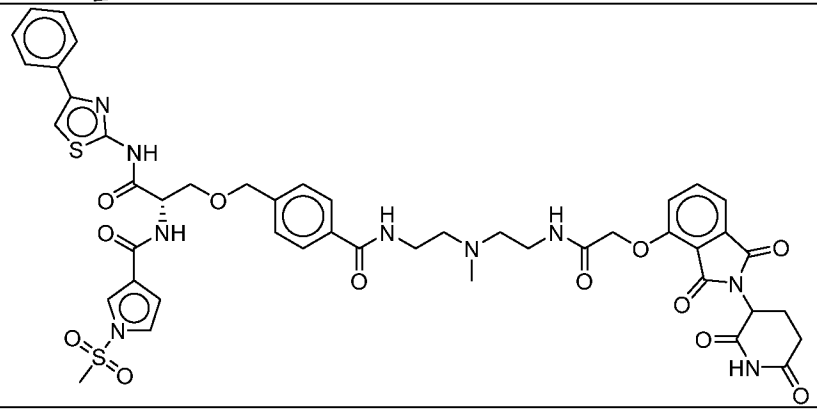
№	Структура
152	
153	
154	
155	

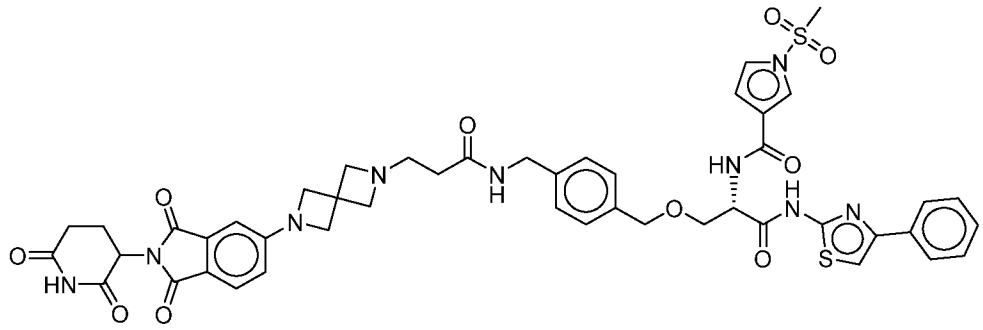
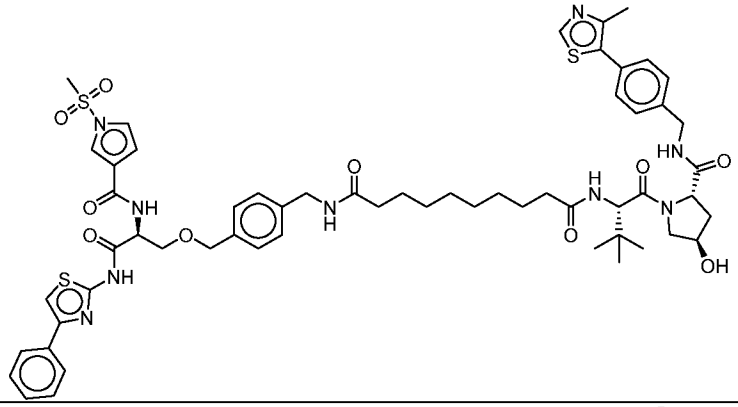
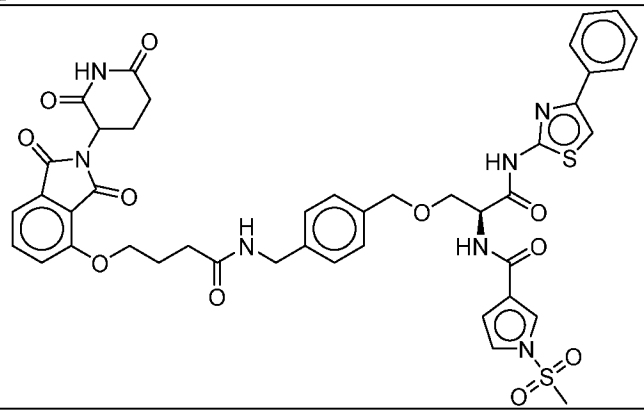
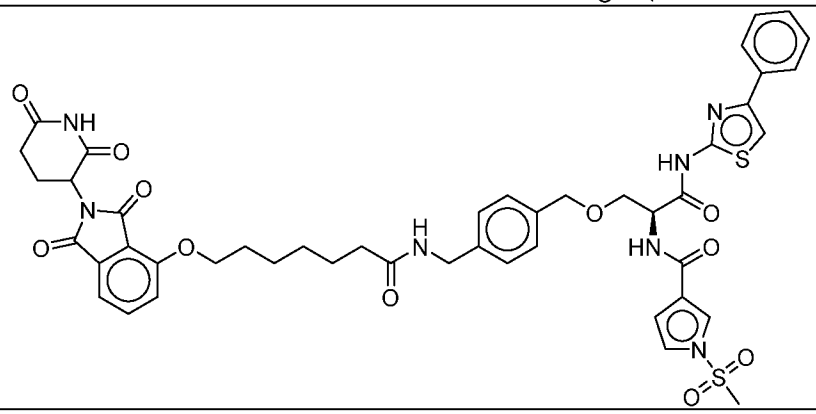
№	Структура
156	
157	
158	
159	

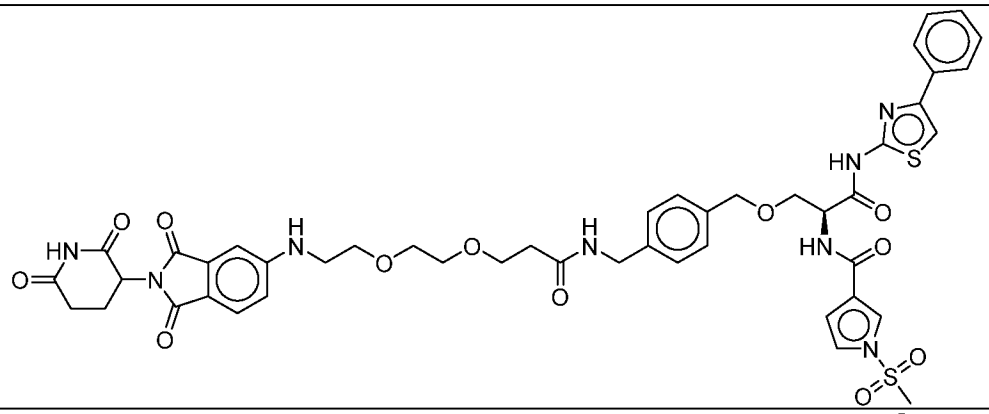
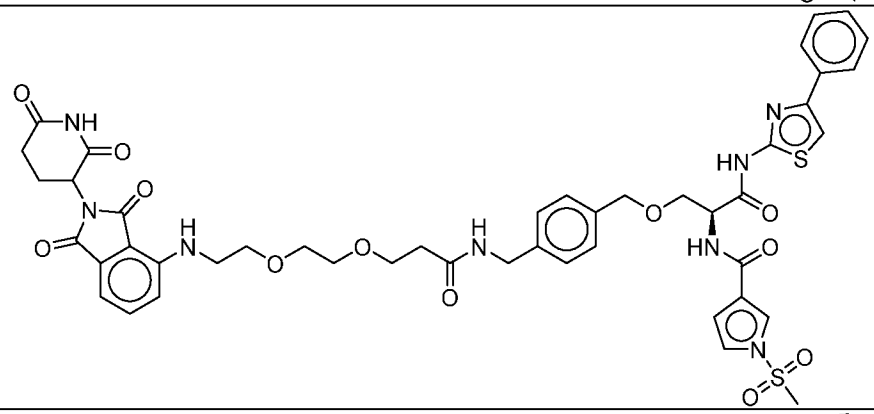
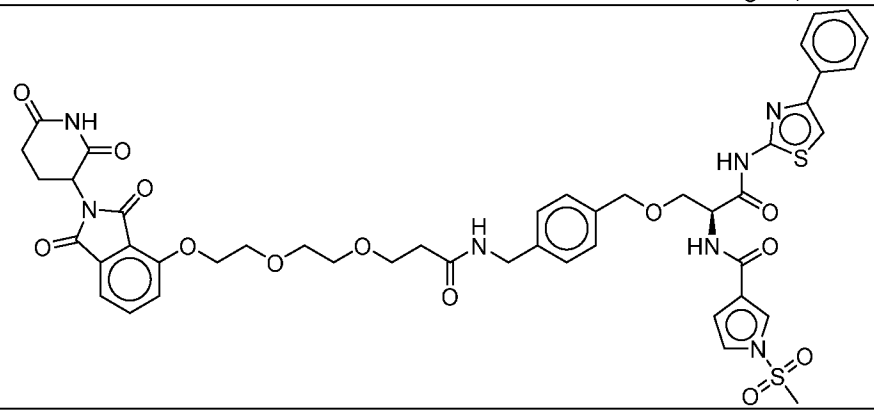
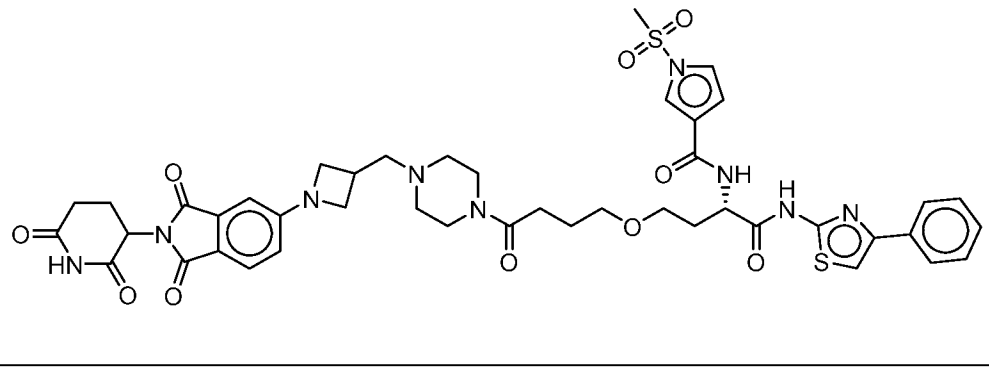
№	Структура
160	
161	
162	
163	

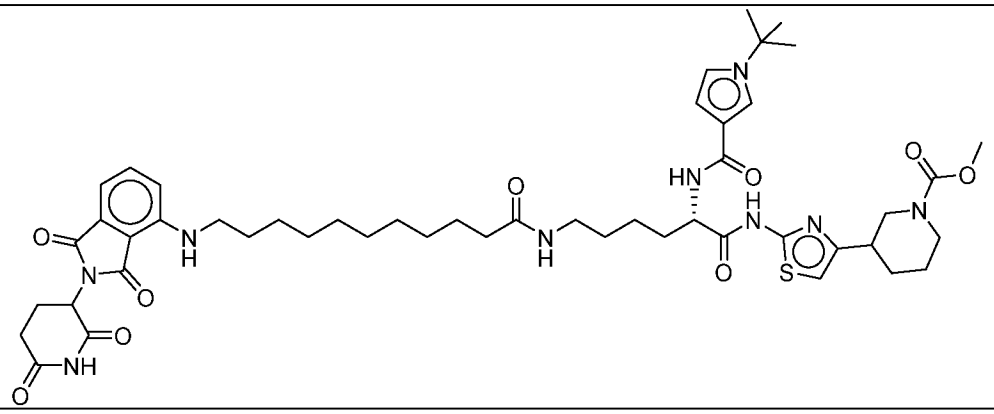
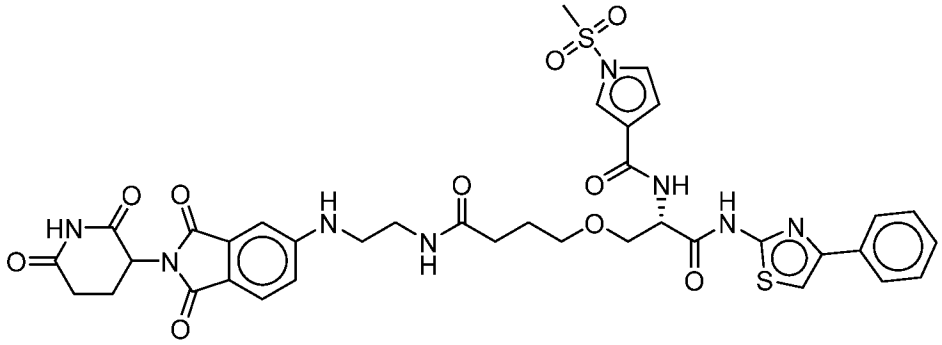
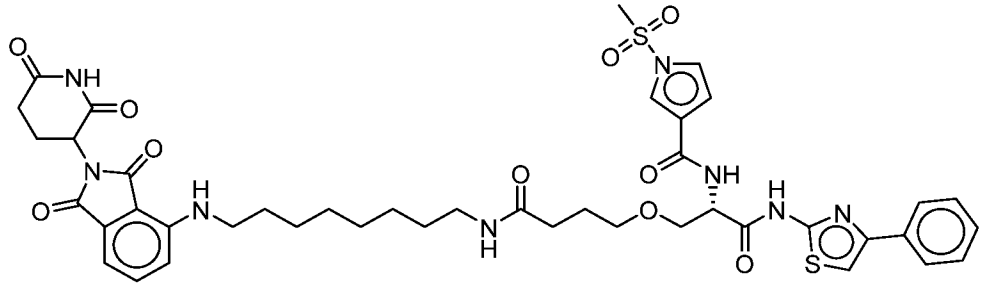
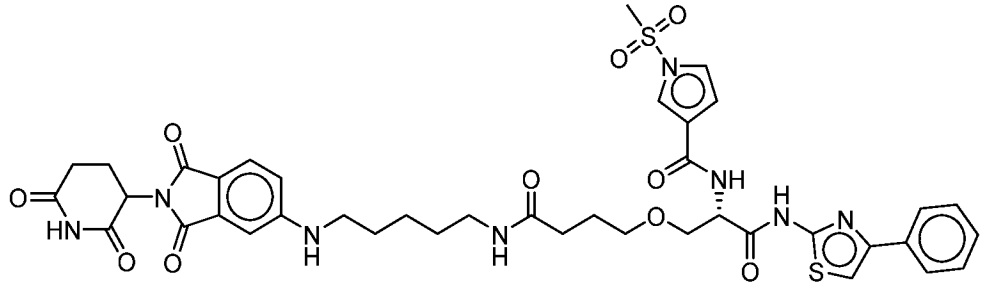
№	Структура
164	
165	
166	
167	

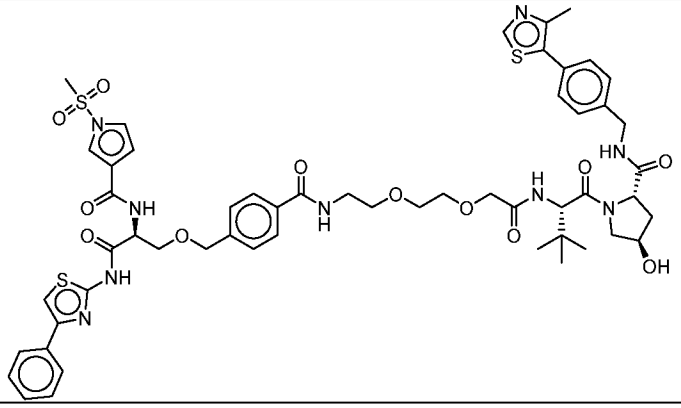
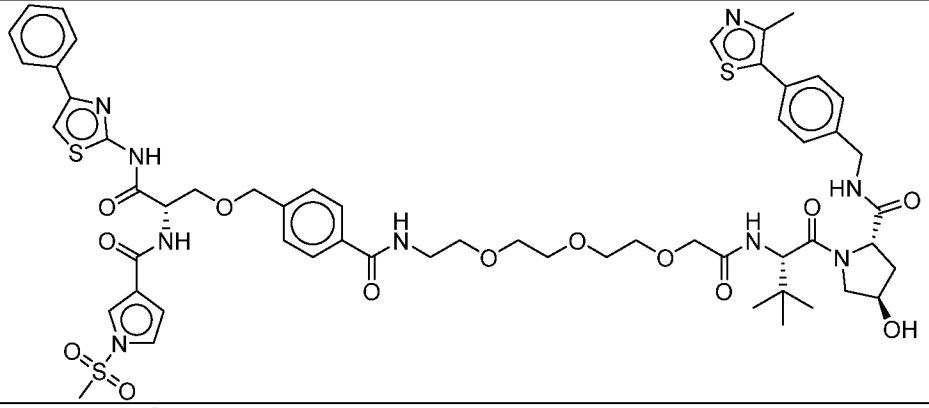
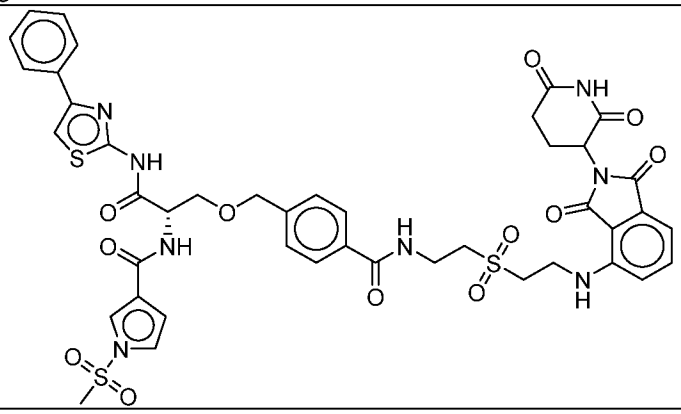
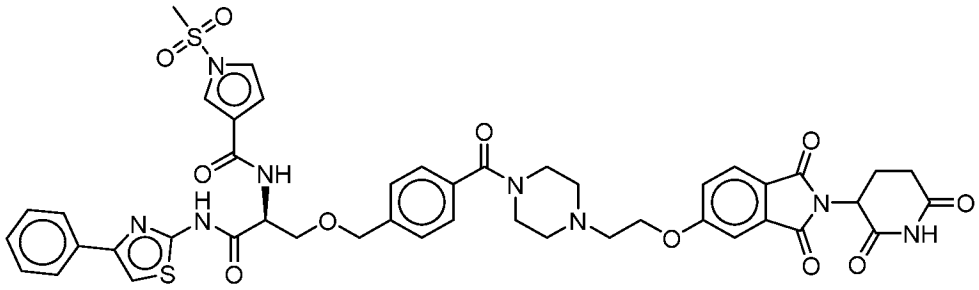
№	Структура
168	
169	
170	
171	

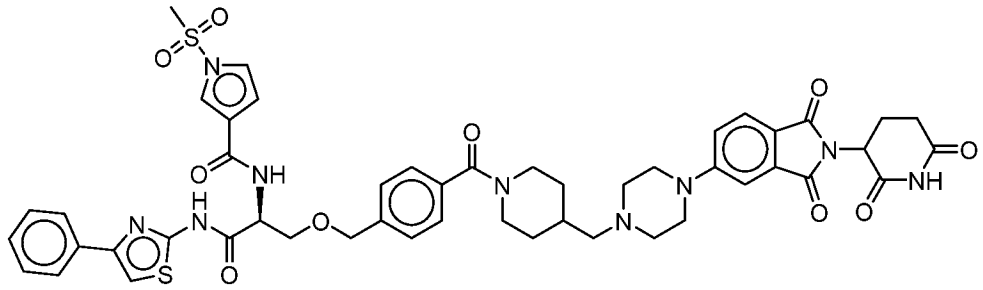
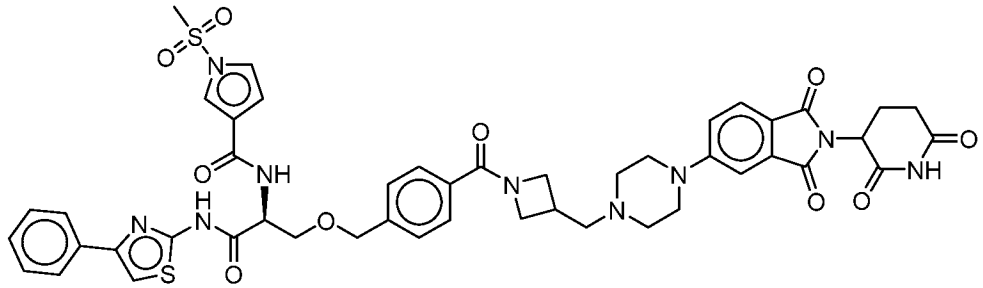
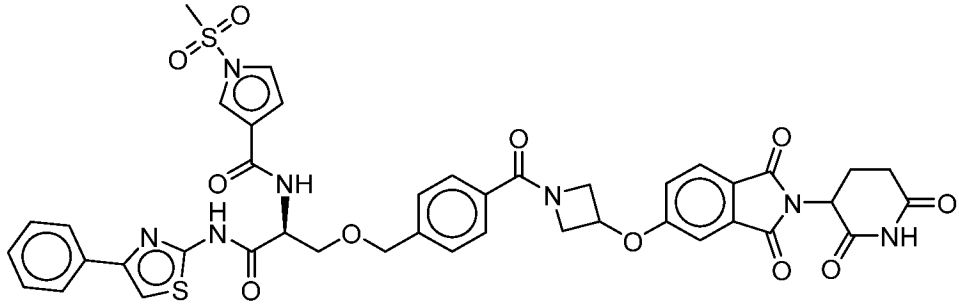
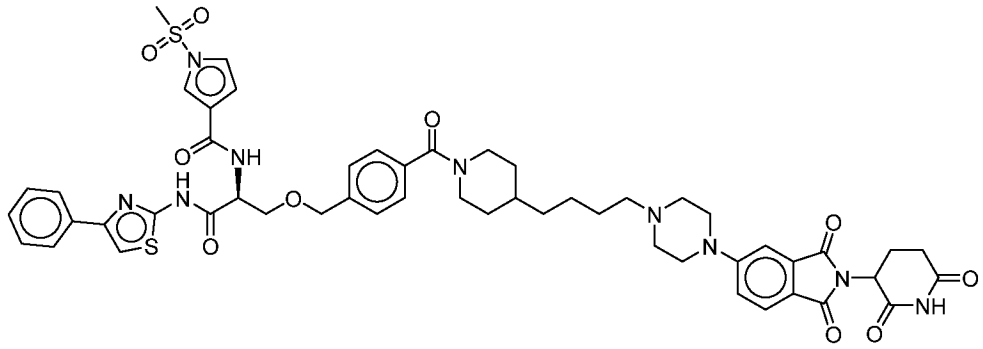
№	Структура
172	
173	
174	
175	

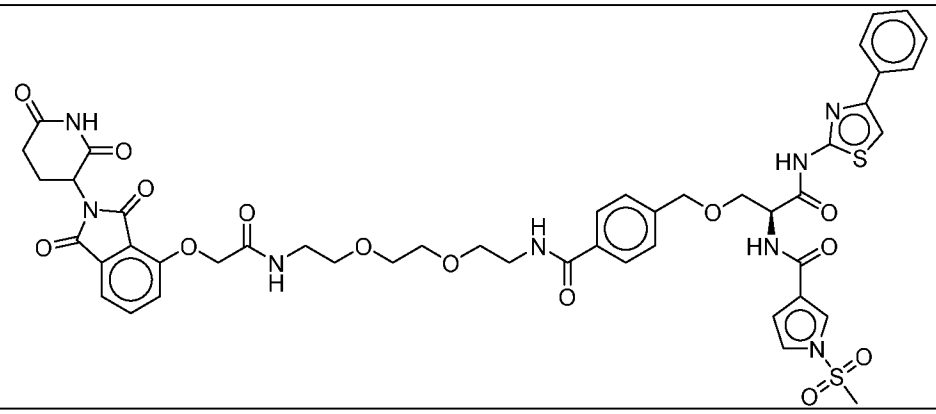
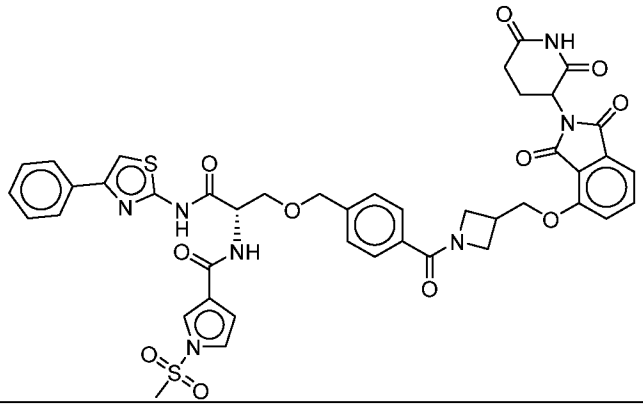
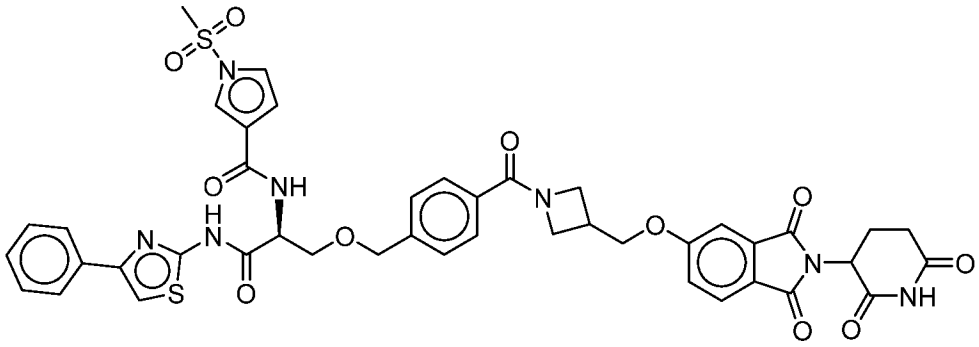
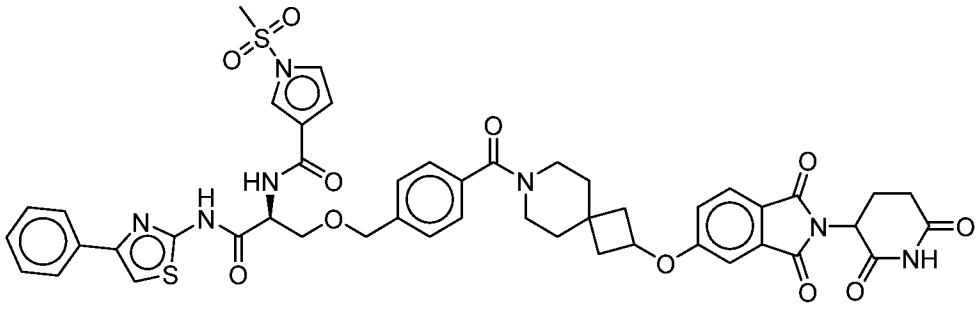
№	Структура
176	
177	
178	
179	

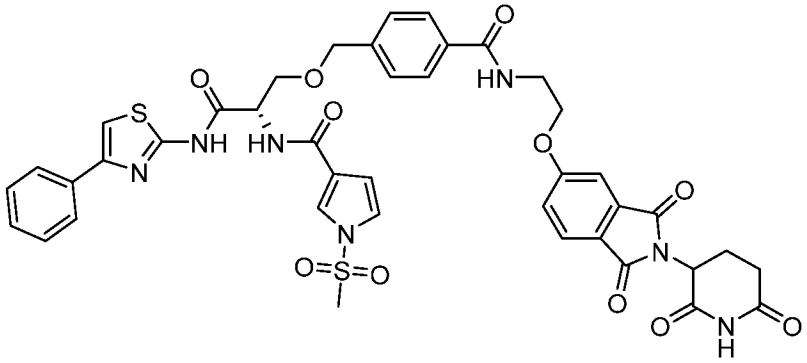
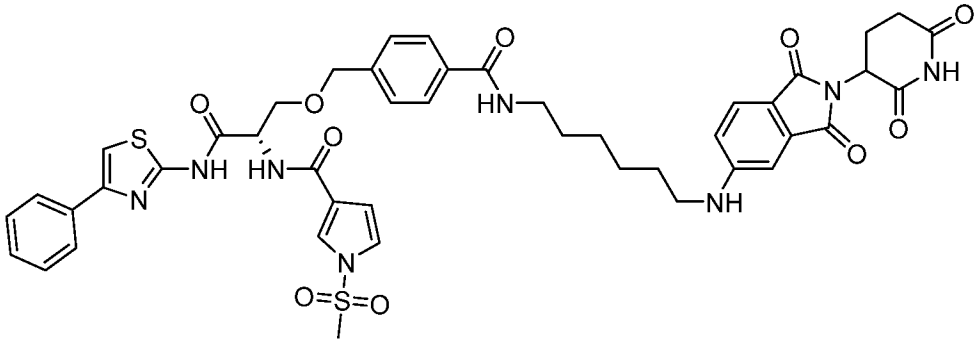
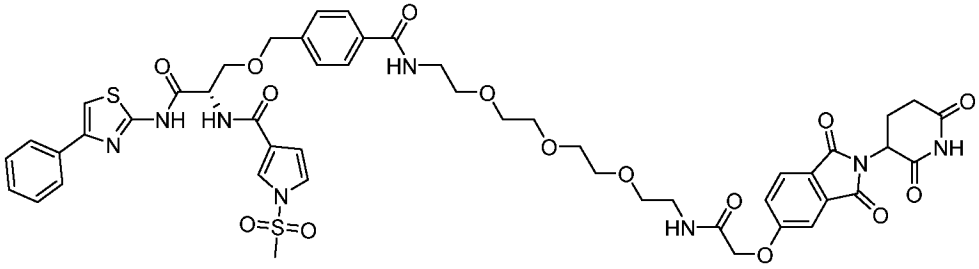
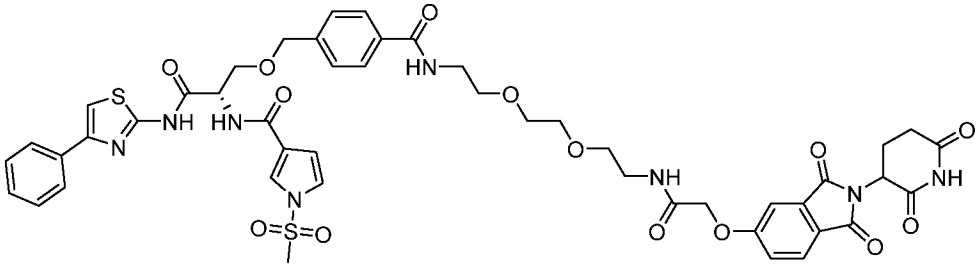
№	Структура
180	
181	
182	
183	

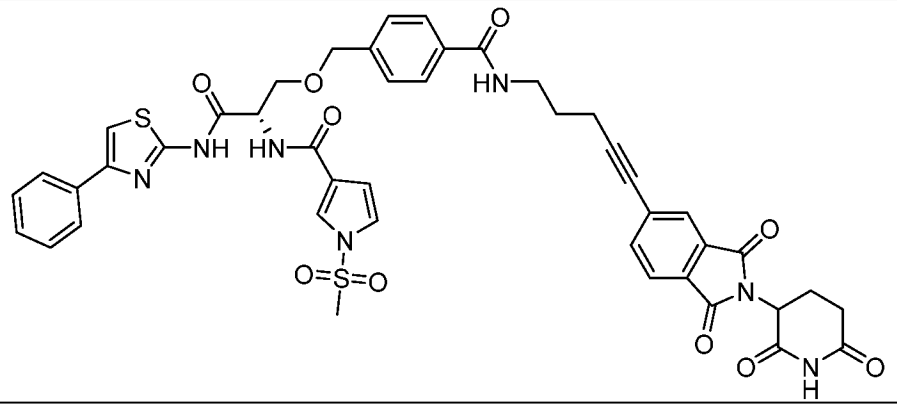
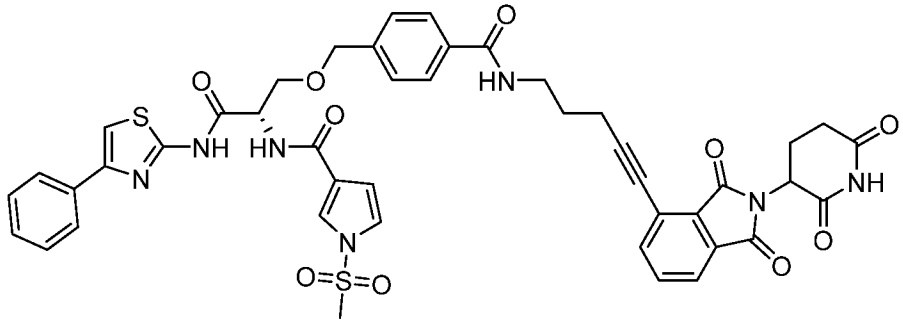
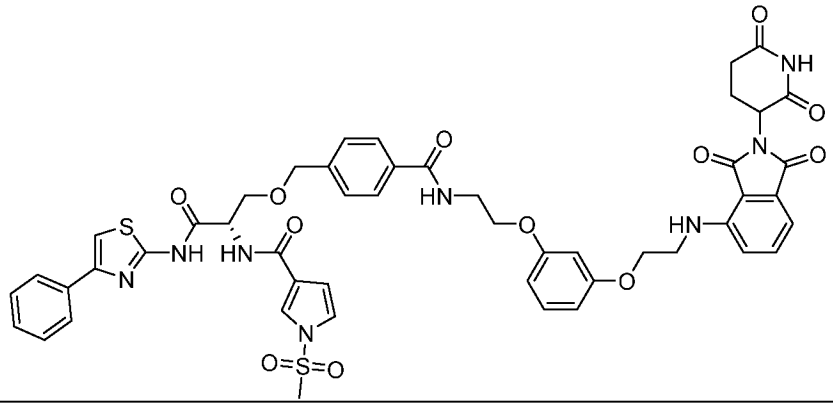
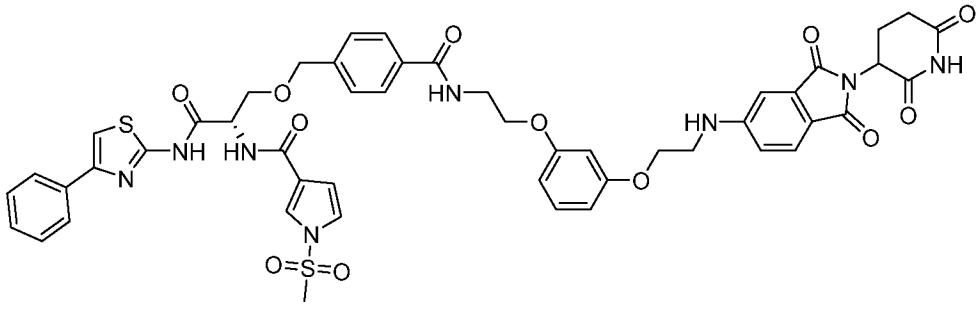
№	Структура
184	
185	
186	
187	

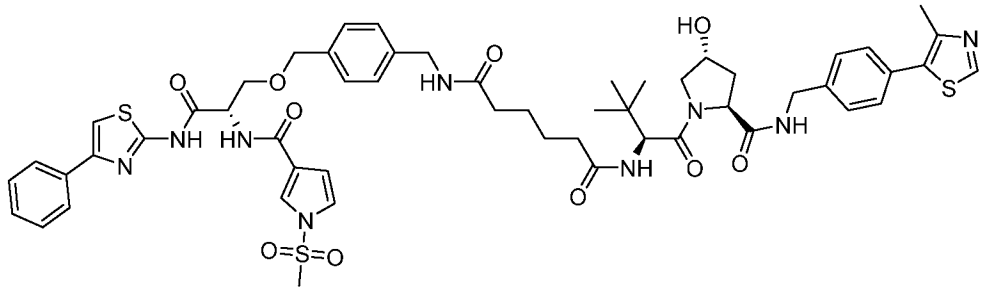
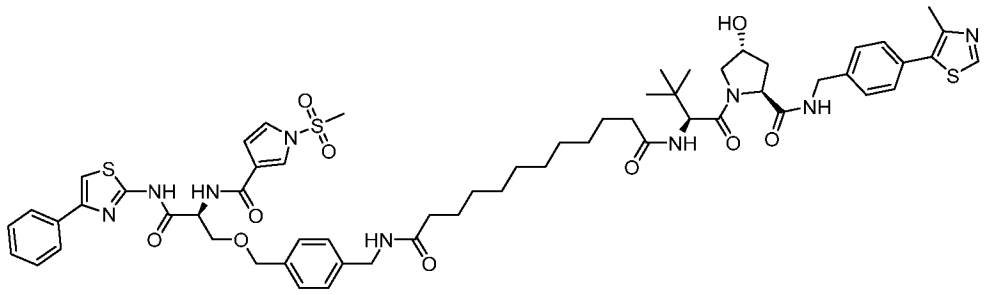
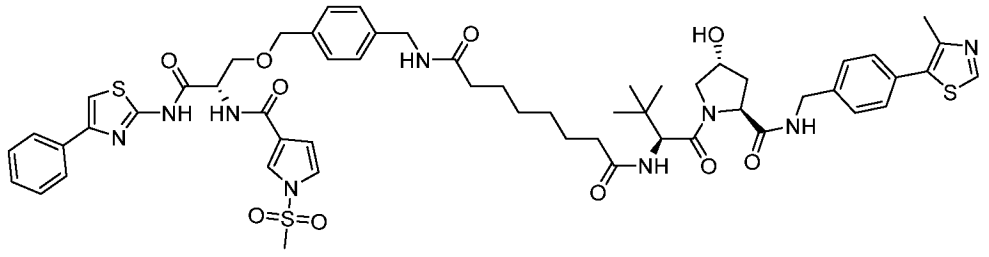
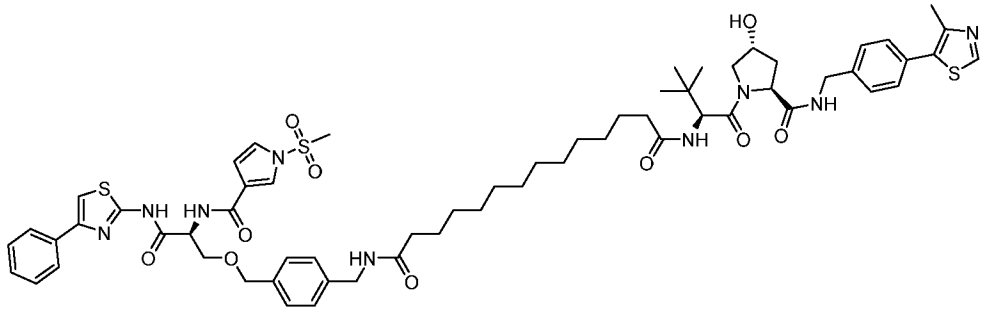
№	Структура
188	
189	
190	
191	

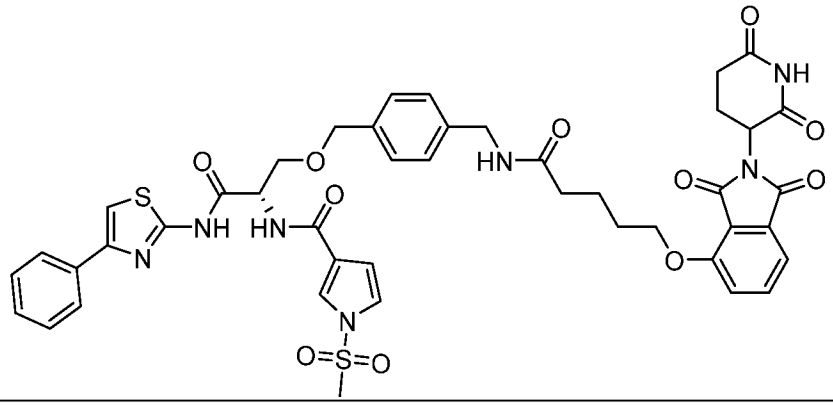
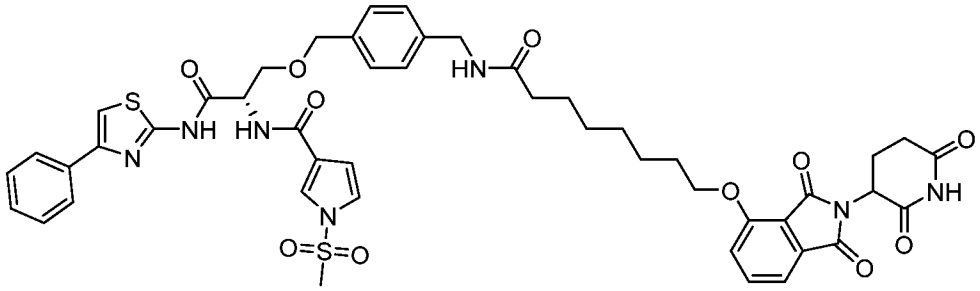
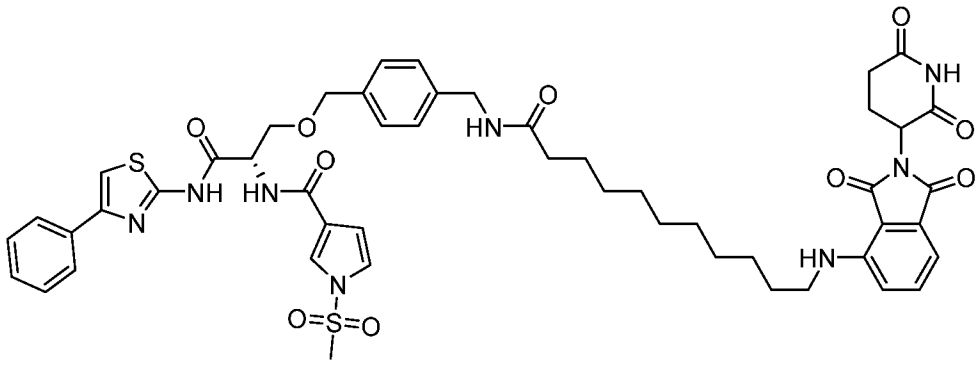
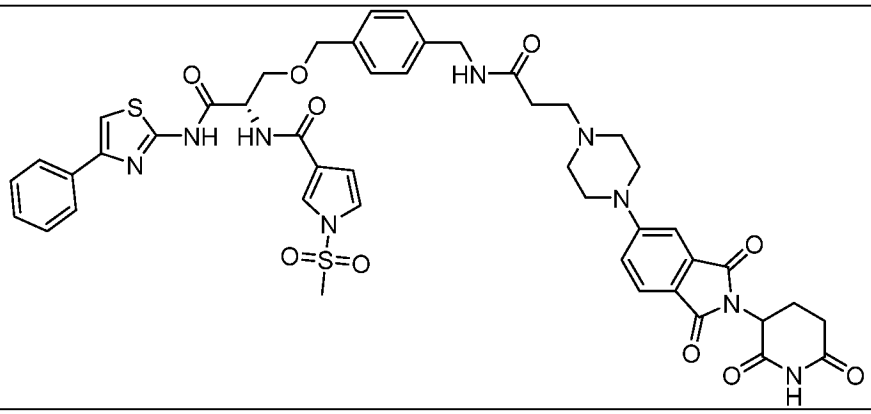
№	Структура
192	
193	
194	
195	

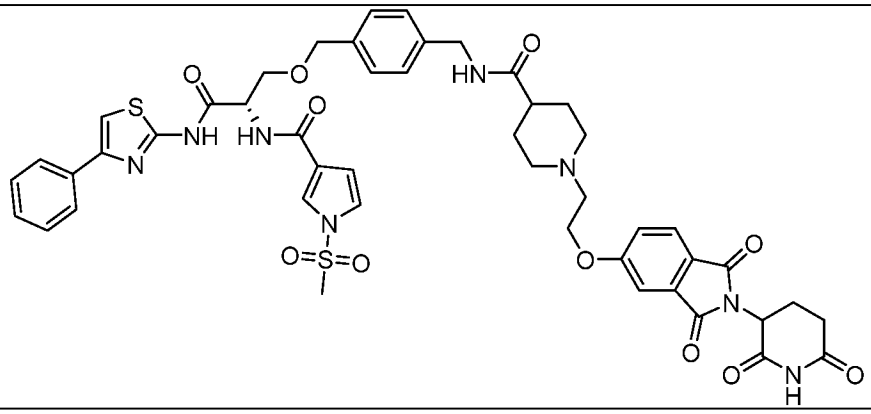
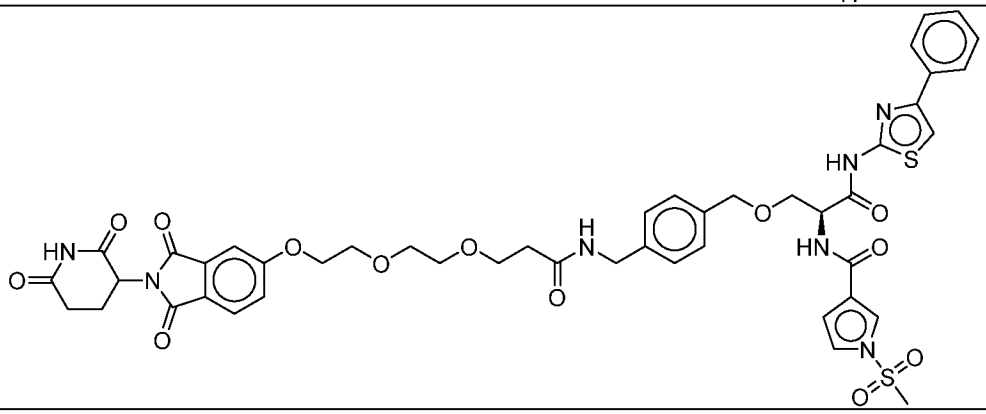
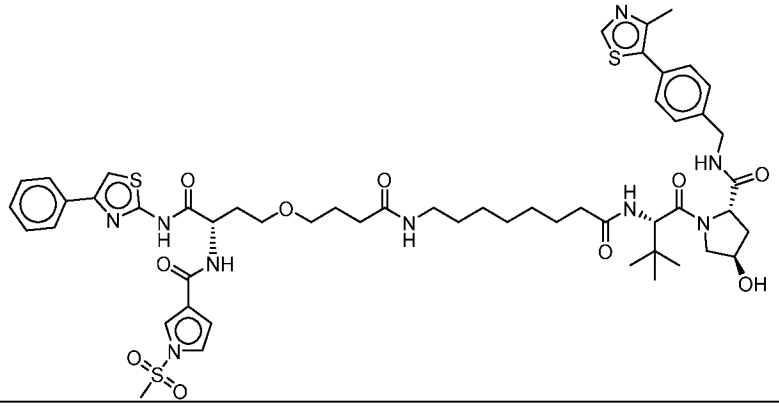
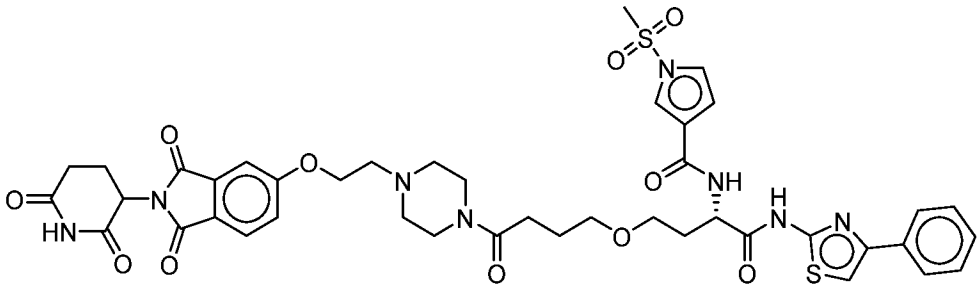
№	Структура
196	
197	
198	
199	

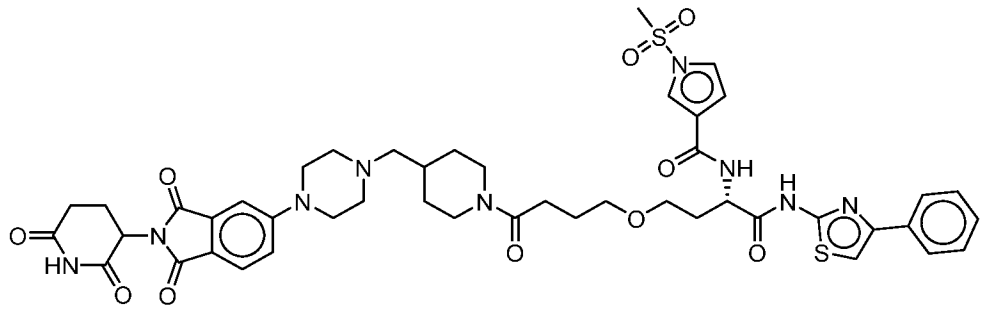
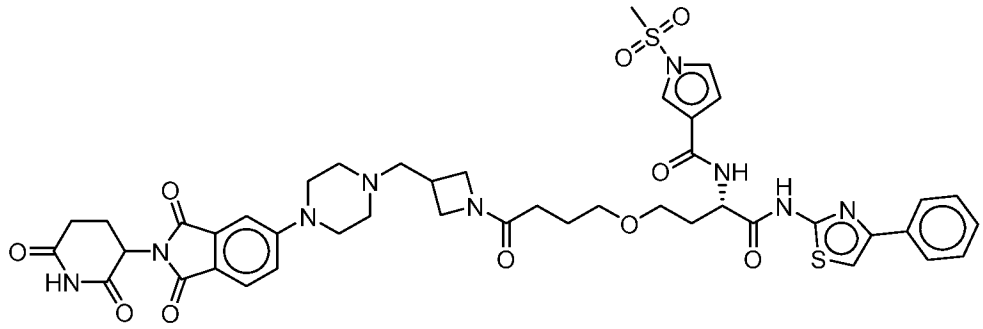
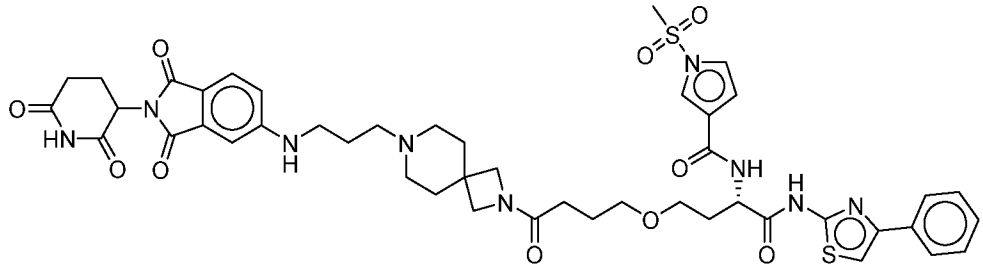
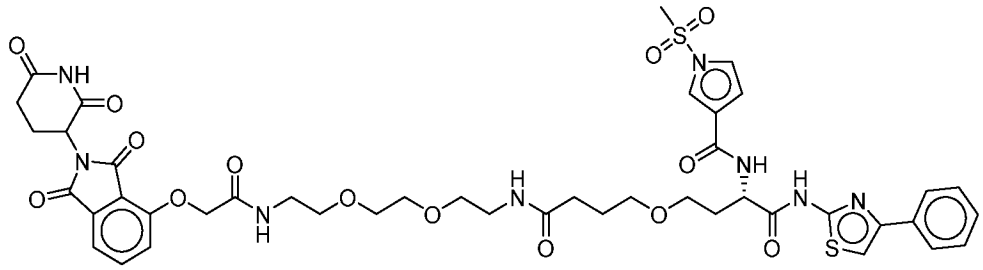
№	Структура
200	
201	
202	
203	

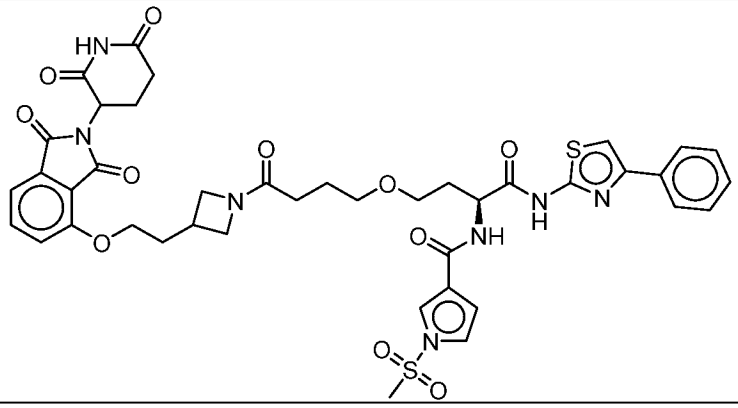
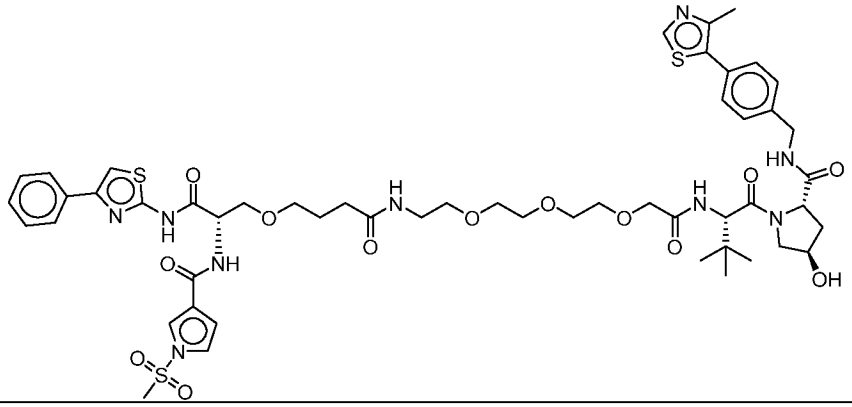
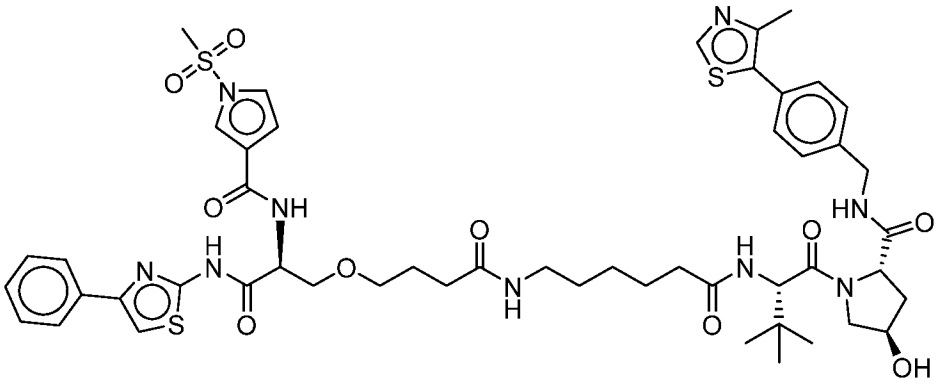
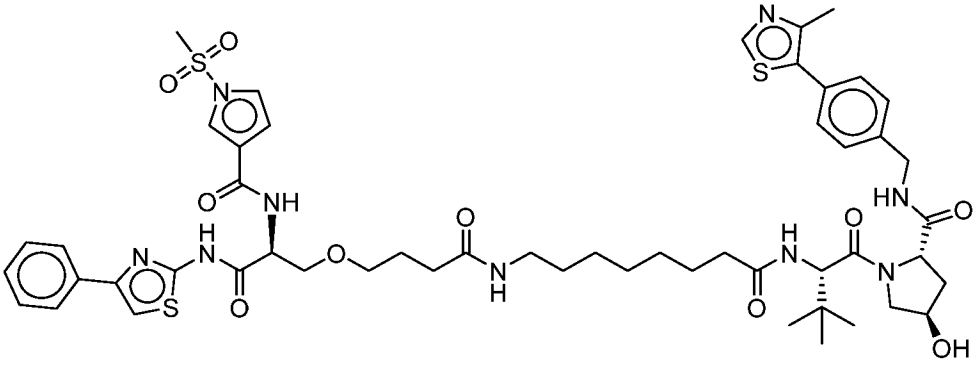
№	Структура
204	
205	
206	
207	

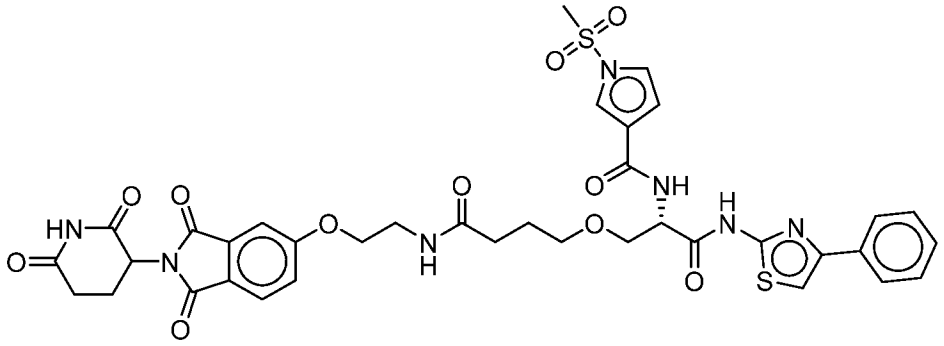
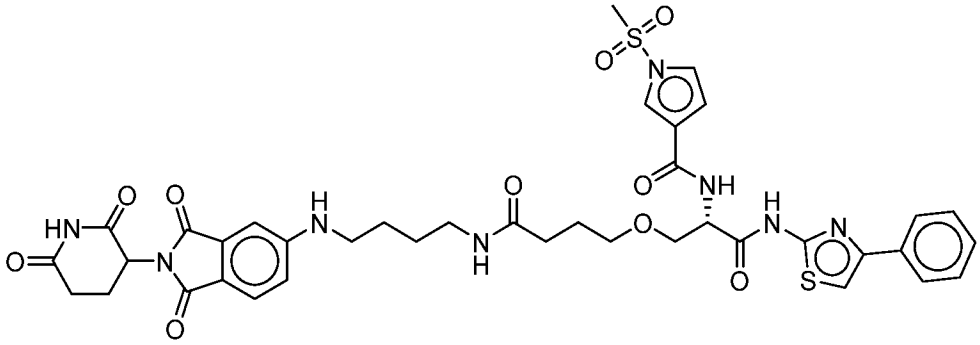
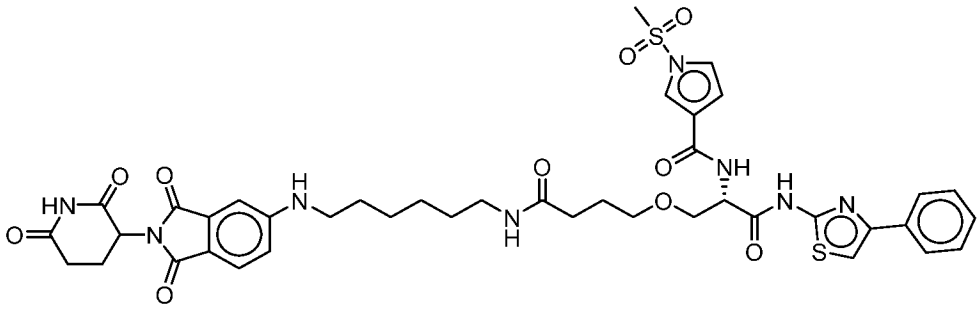
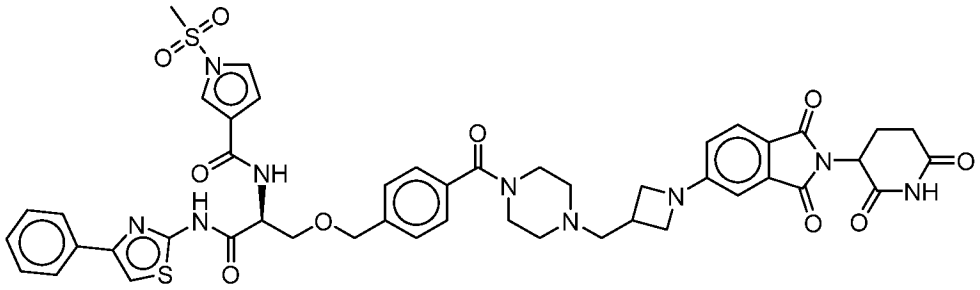
№	Структура
208	
209	
210	
211	

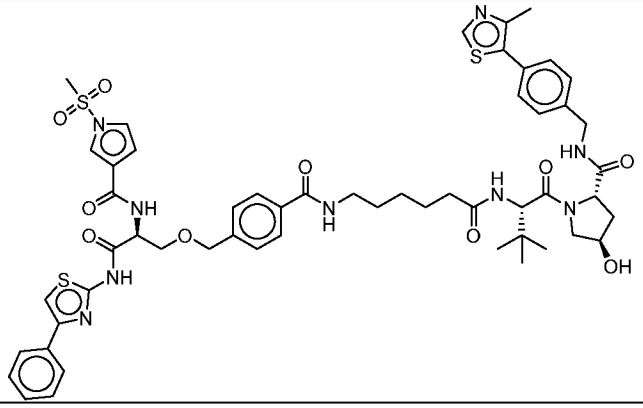
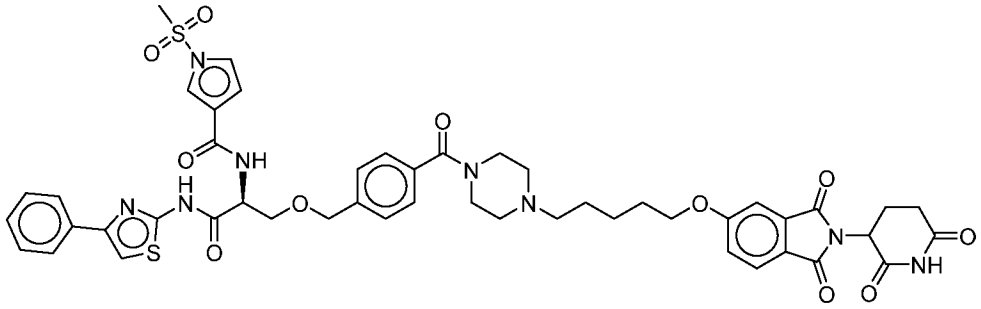
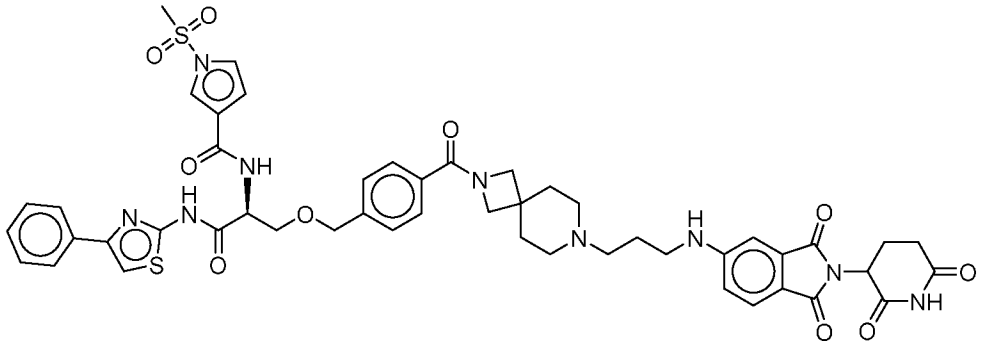
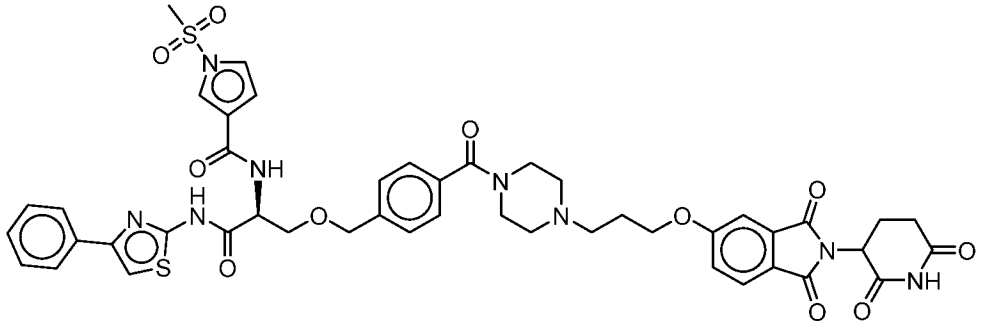
№	Структура
212	
213	
214	
215	

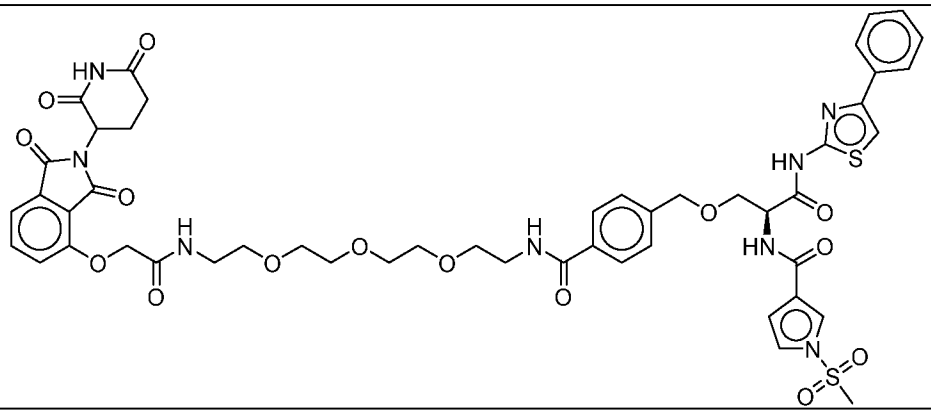
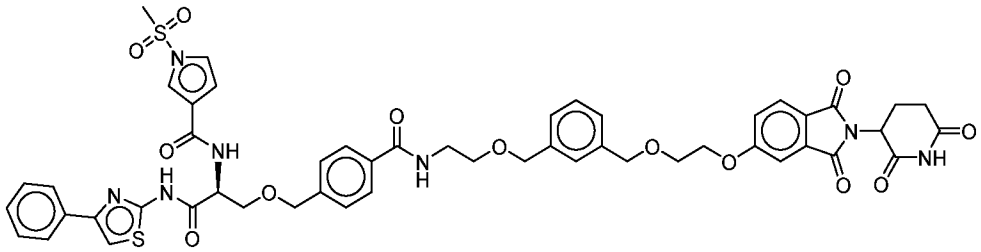
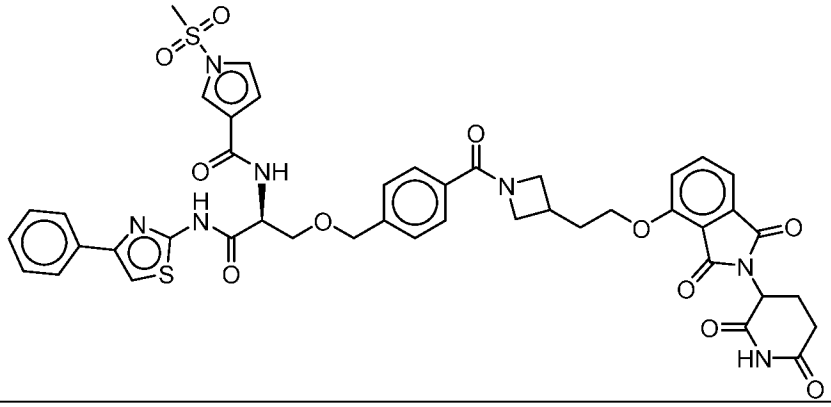
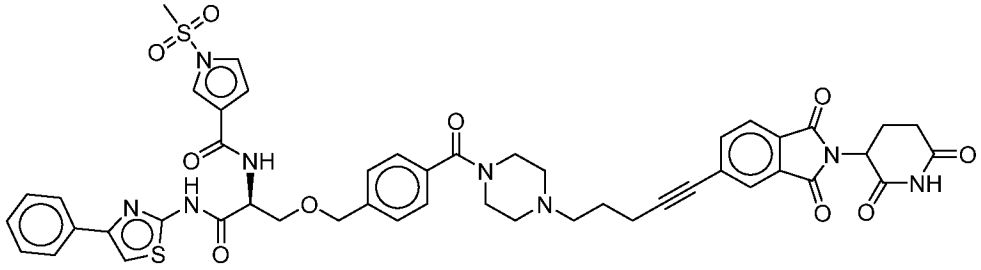
№	Структура
216	
217	
218	
219	

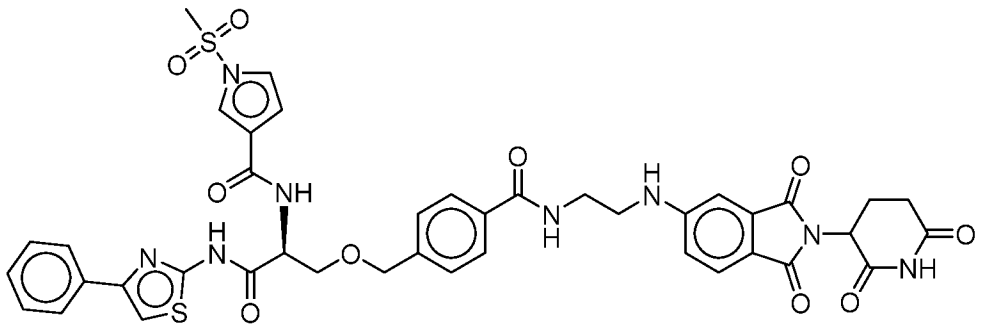
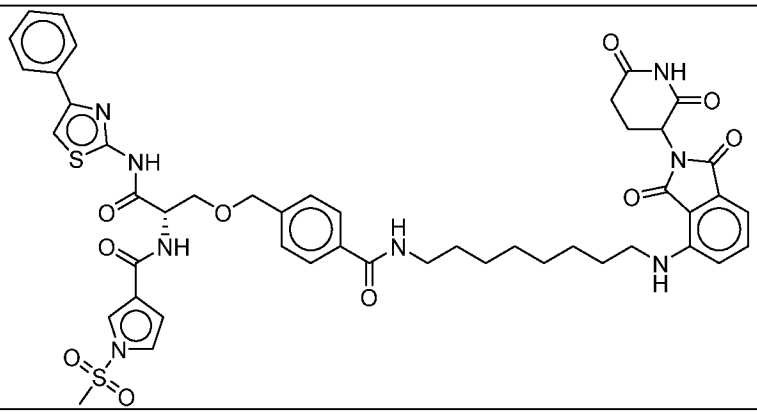
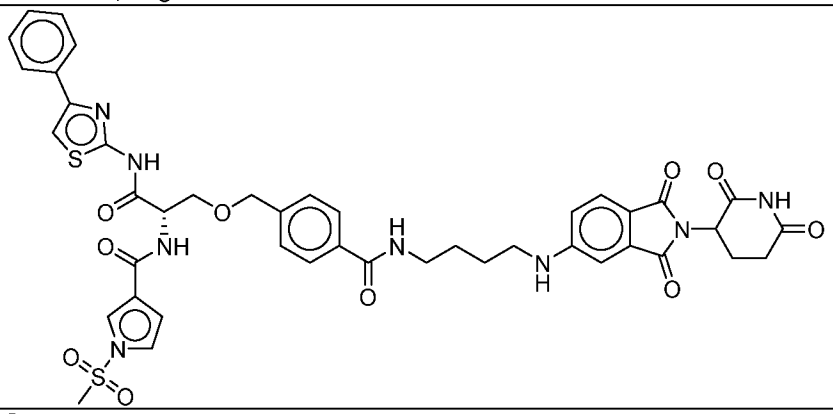
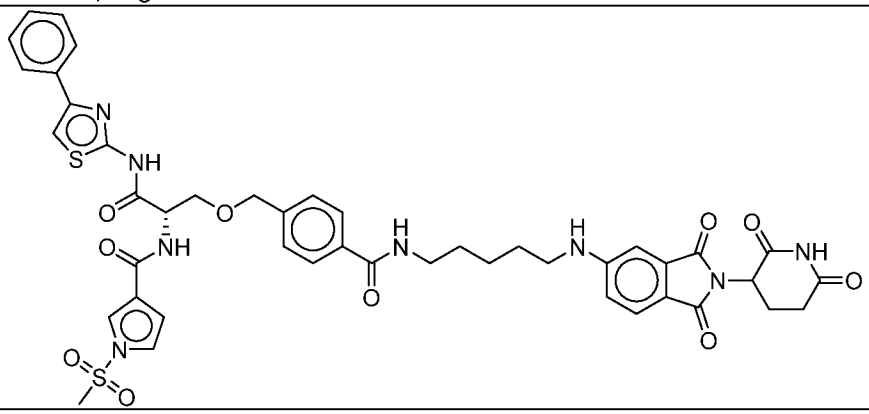
№	Структура
220	
221	
222	
223	

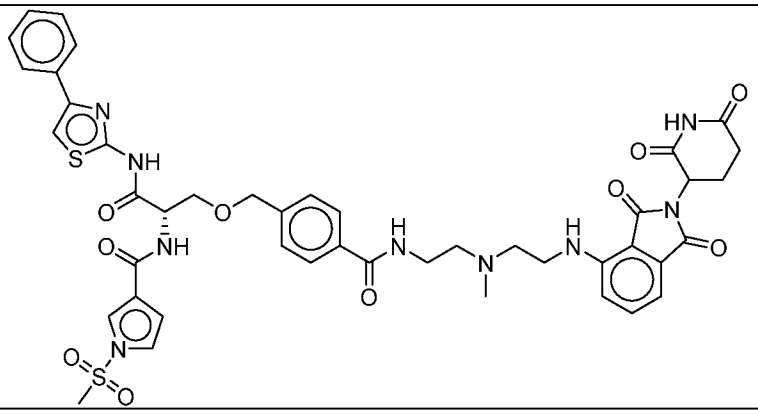
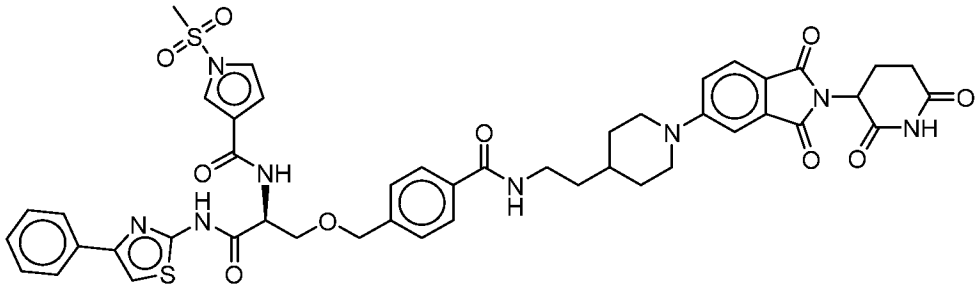
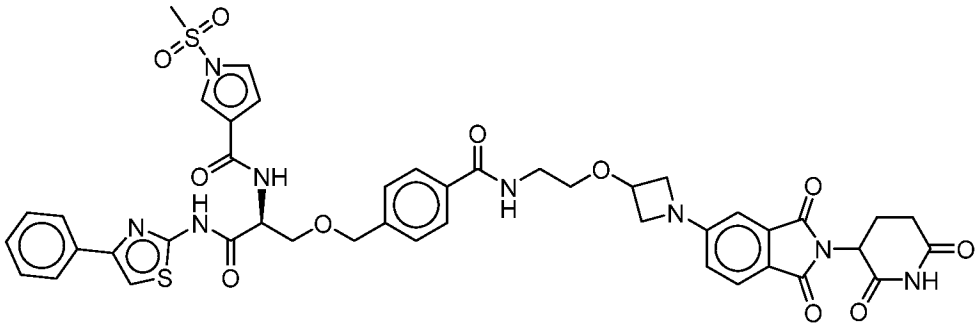
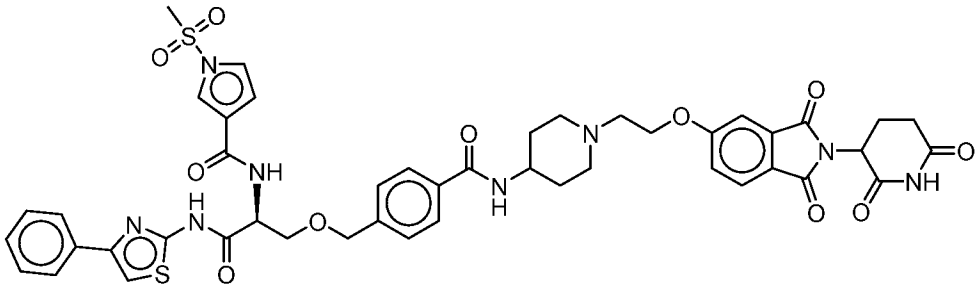
№	Структура
224	
225	
226	
227	

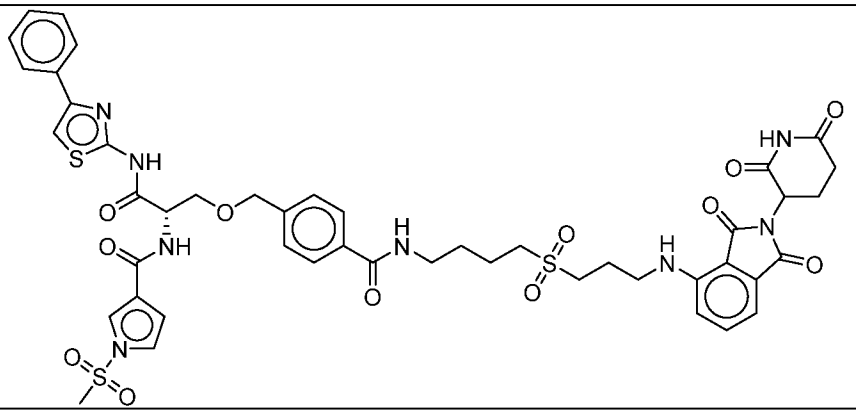
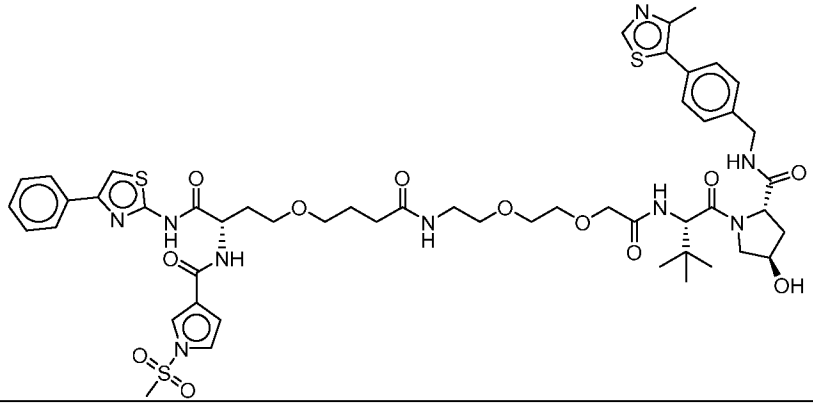
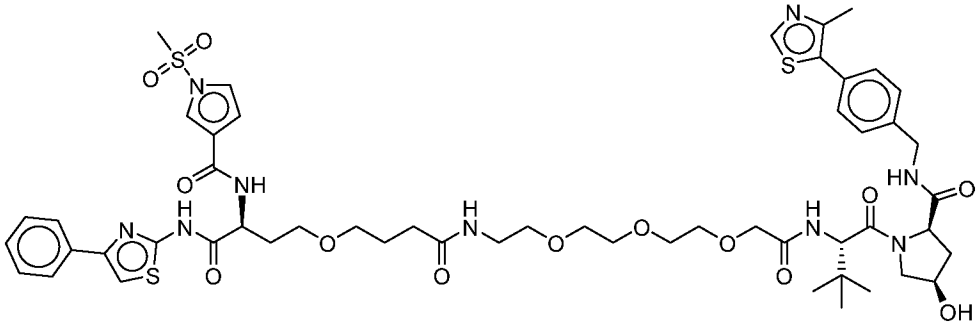
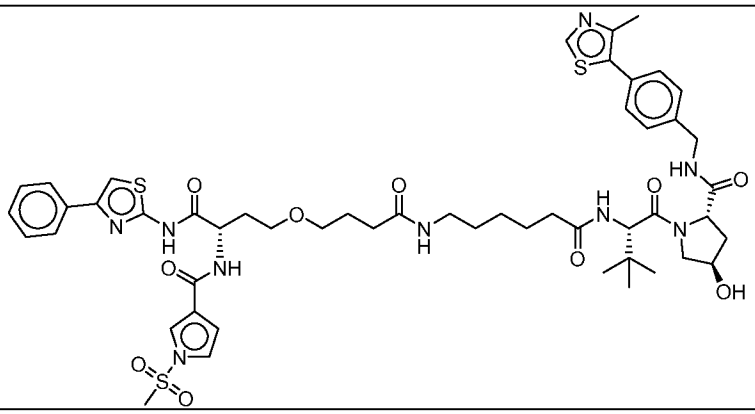
№	Структура
228	
229	
230	
231	

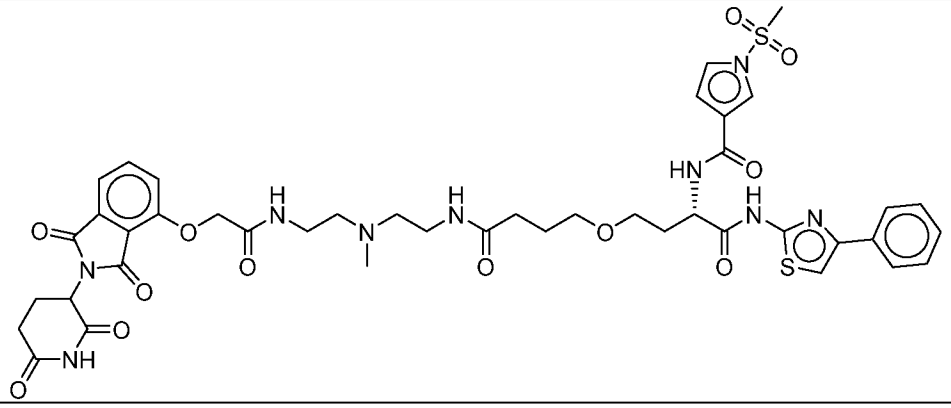
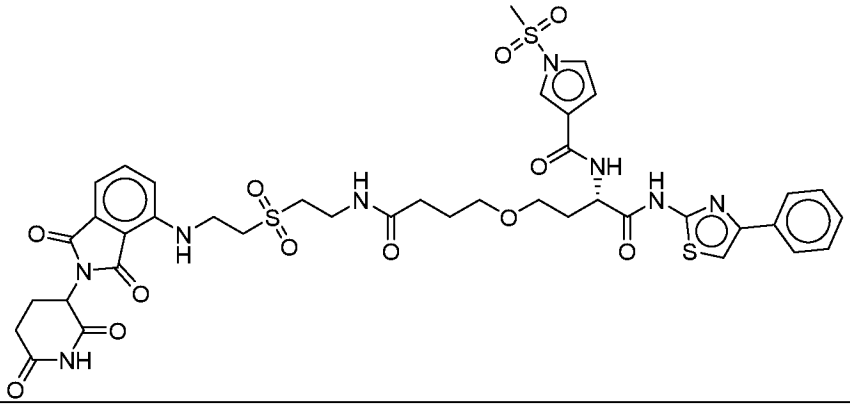
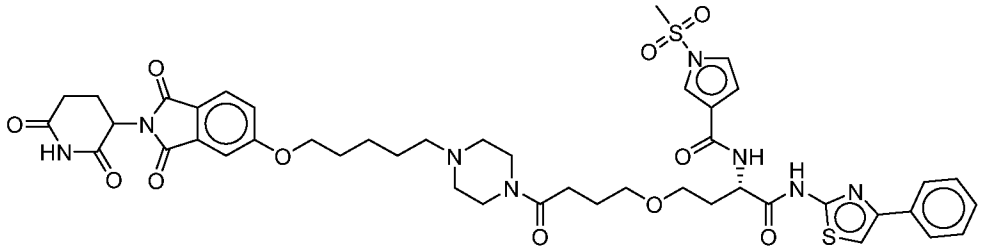
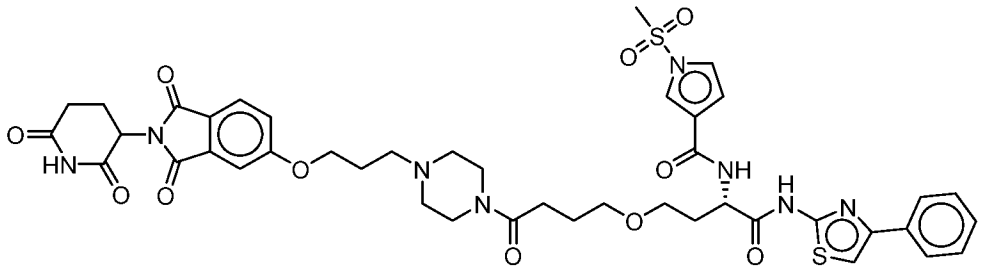
№	Структура
232	
233	
234	
235	

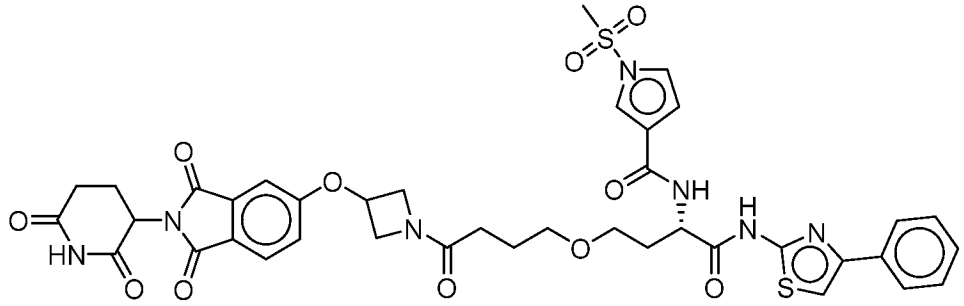
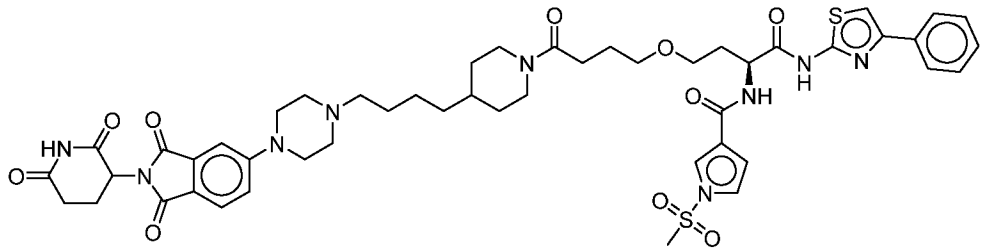
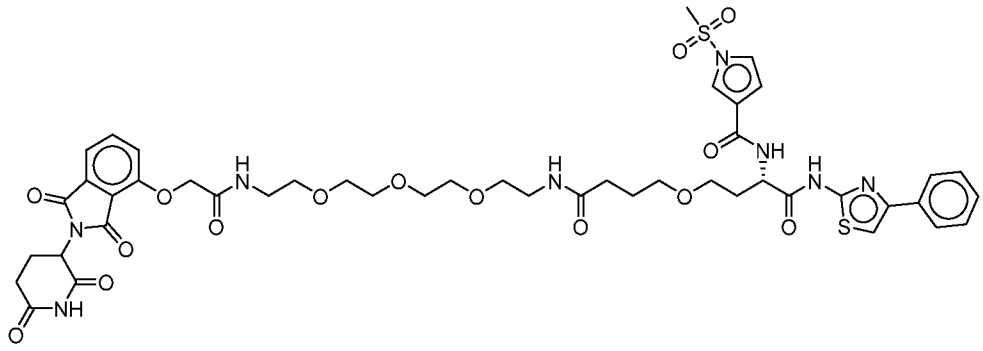
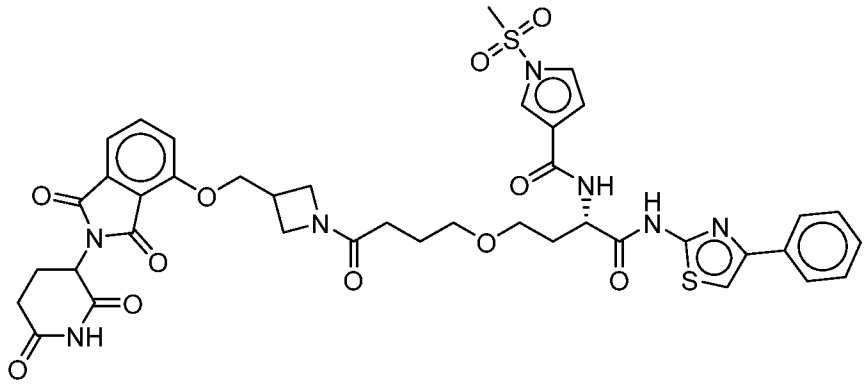
№	Структура
236	
237	
238	
239	

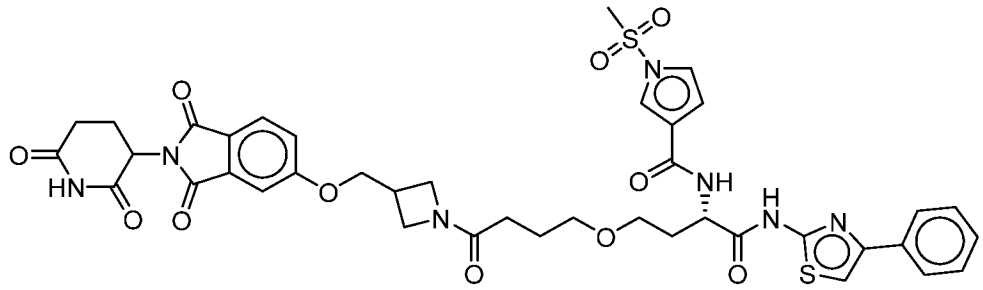
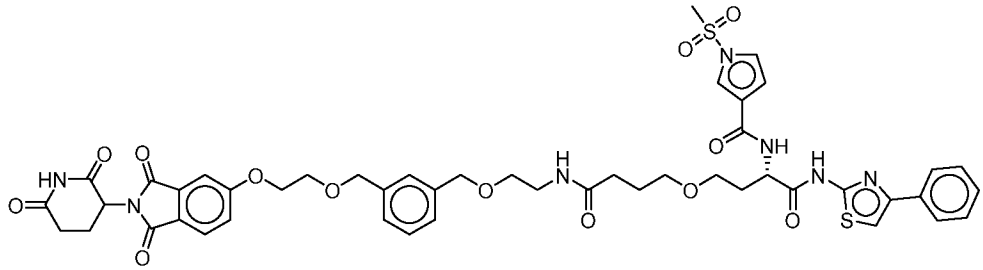
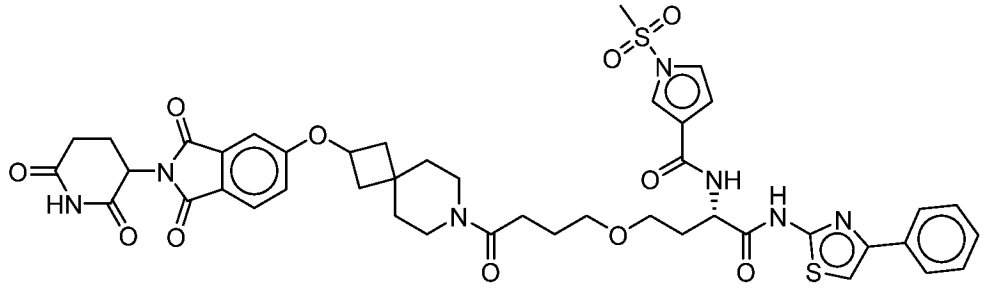
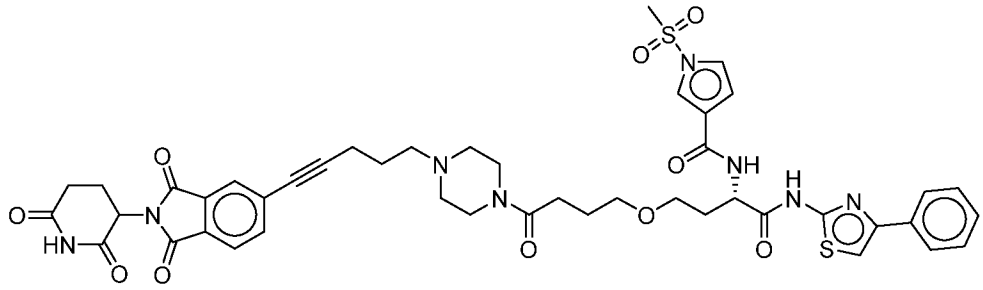
№	Структура
240	
241	
242	
243	

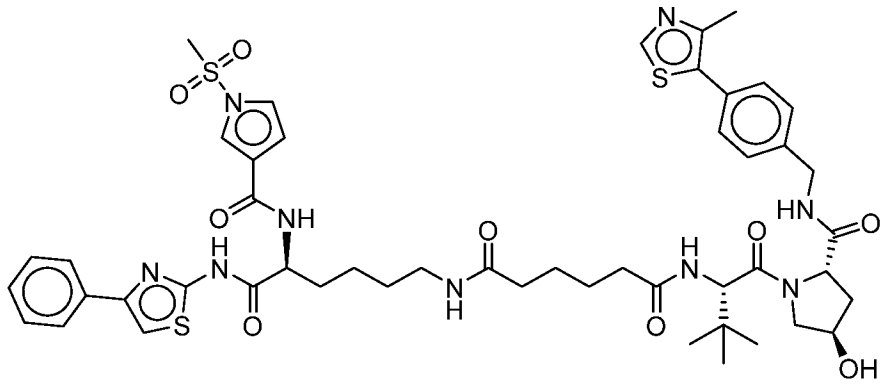
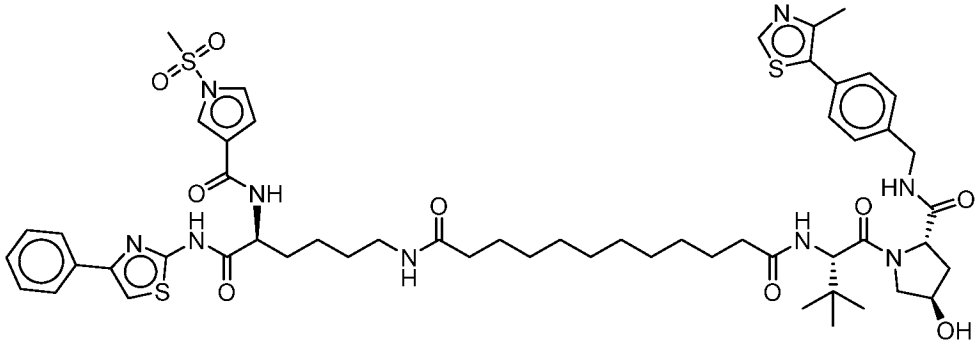
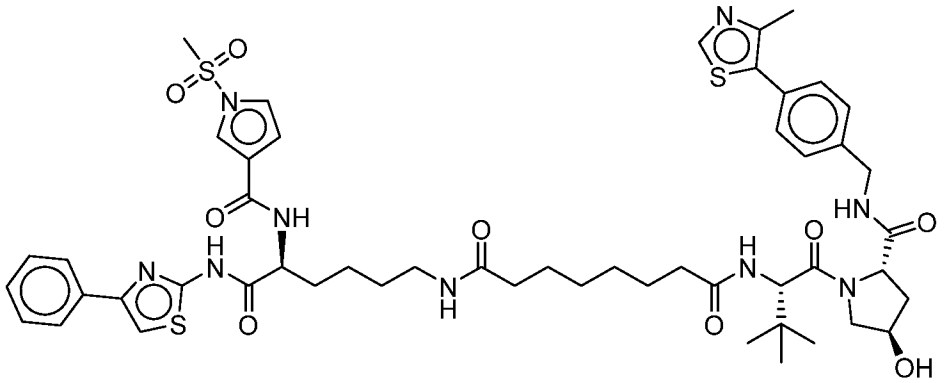
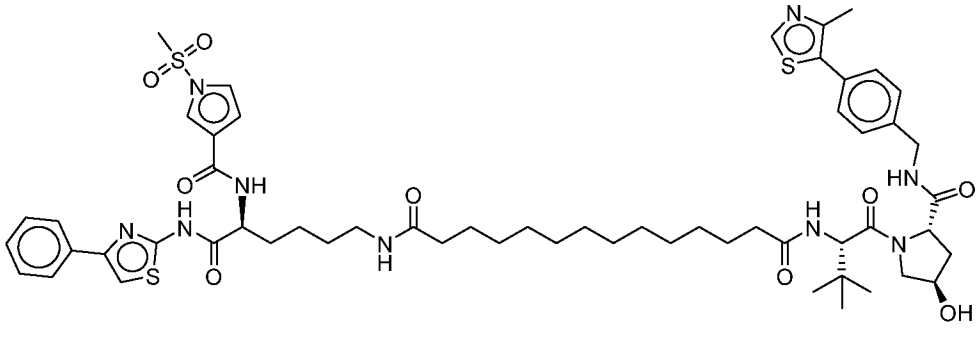
№	Структура
244	
245	
246	
247	

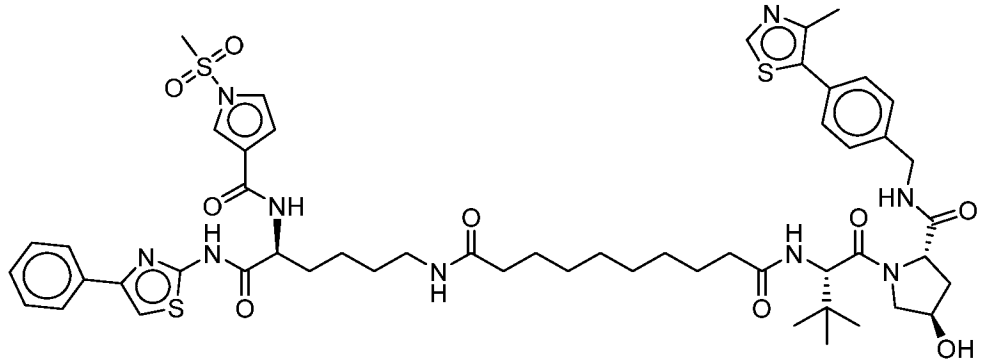
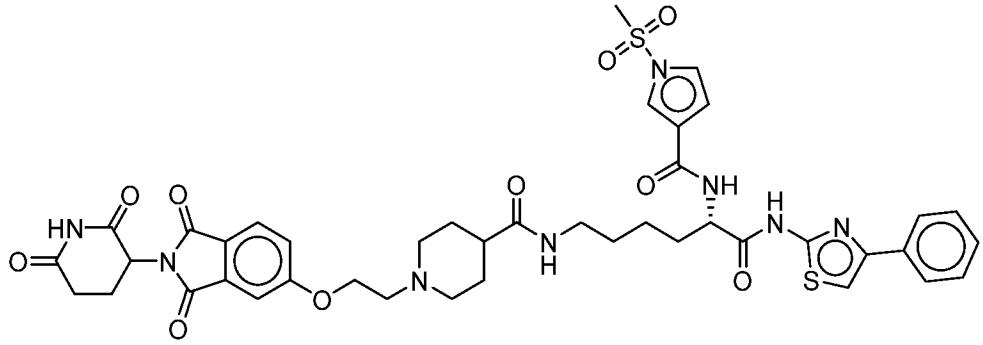
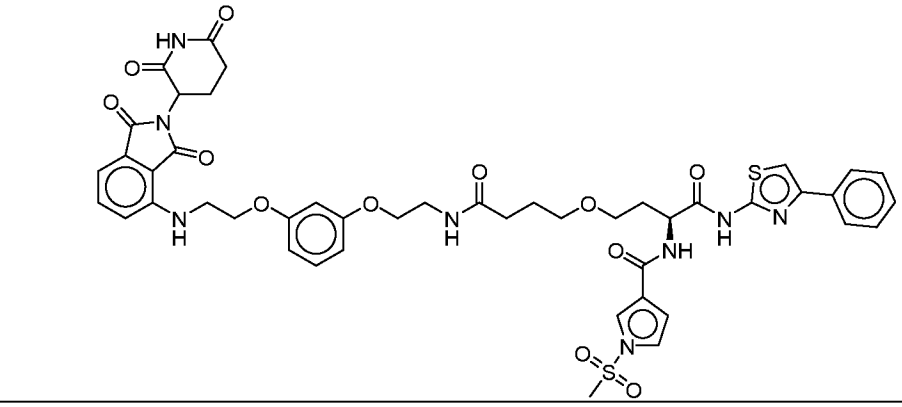
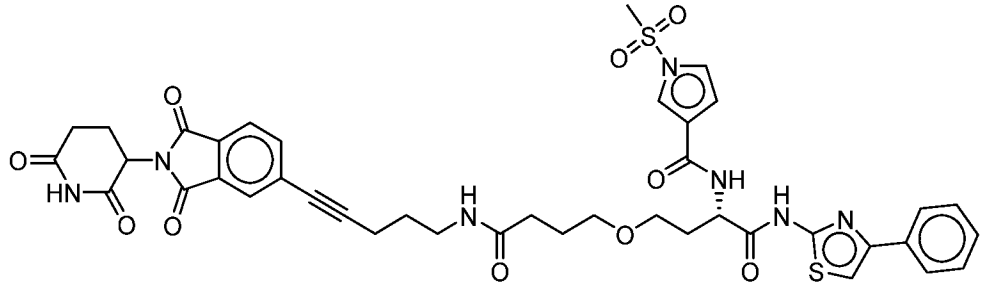
№	Структура
248	
249	
250	
251	

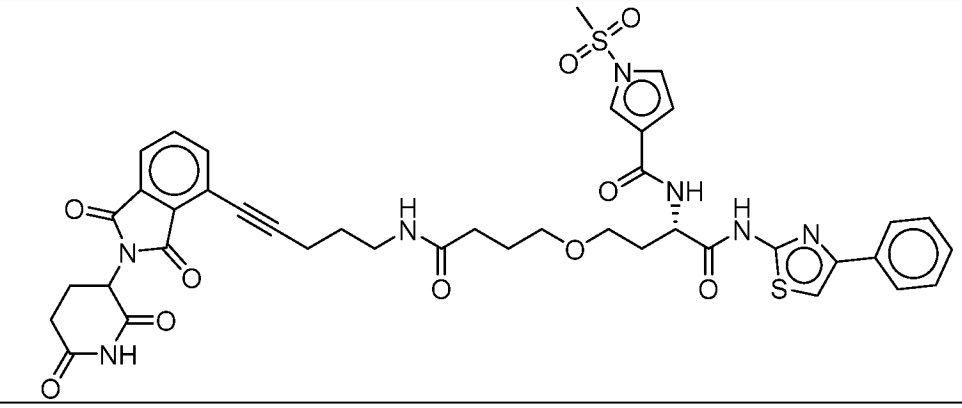
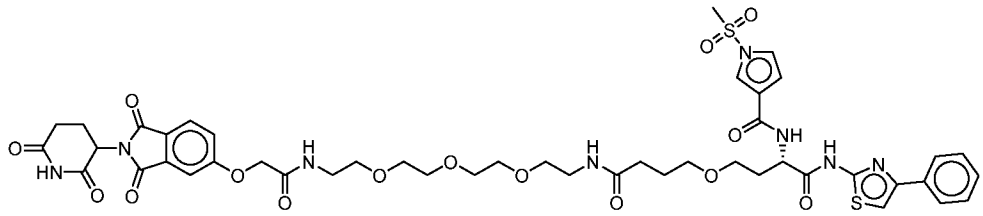
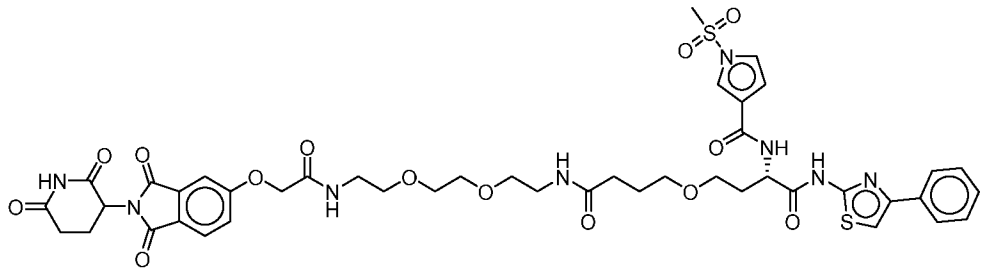
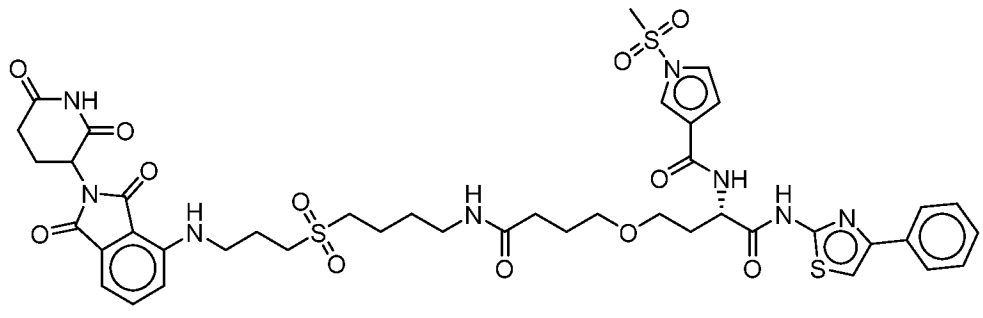
№	Структура
252	
253	
254	
255	

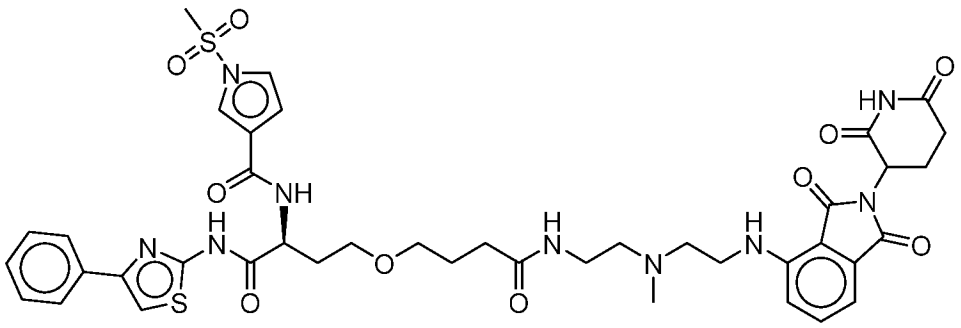
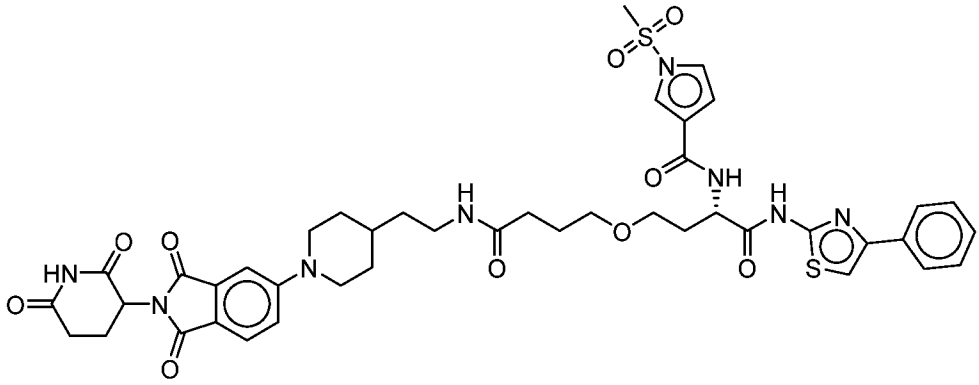
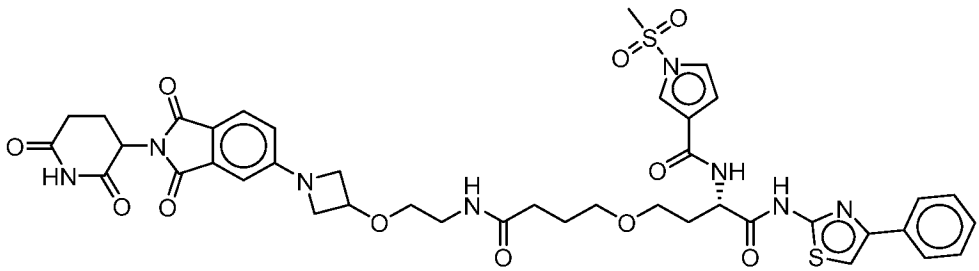
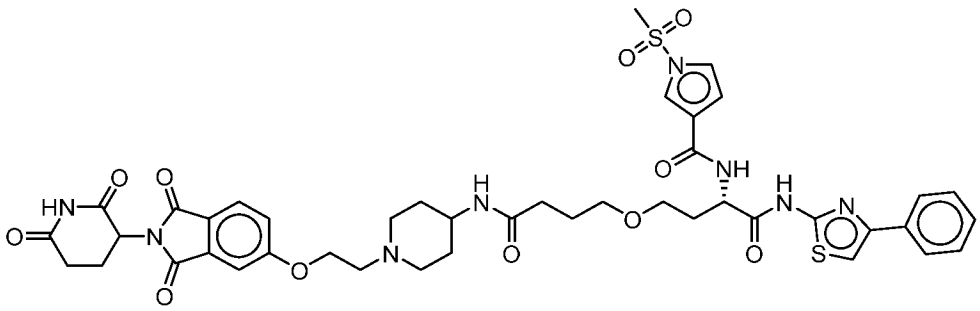
№	Структура
256	
257	
258	
259	

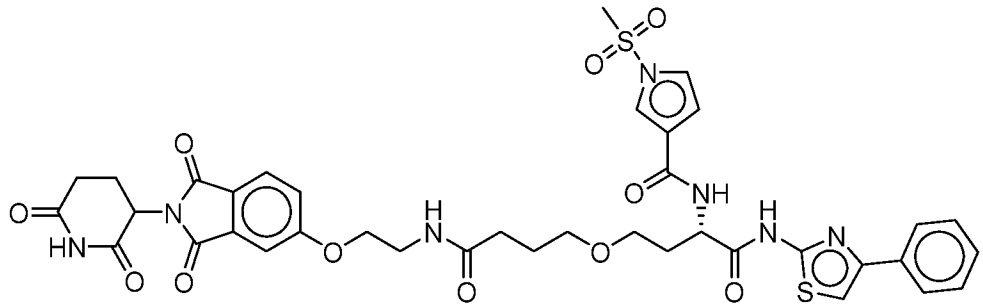
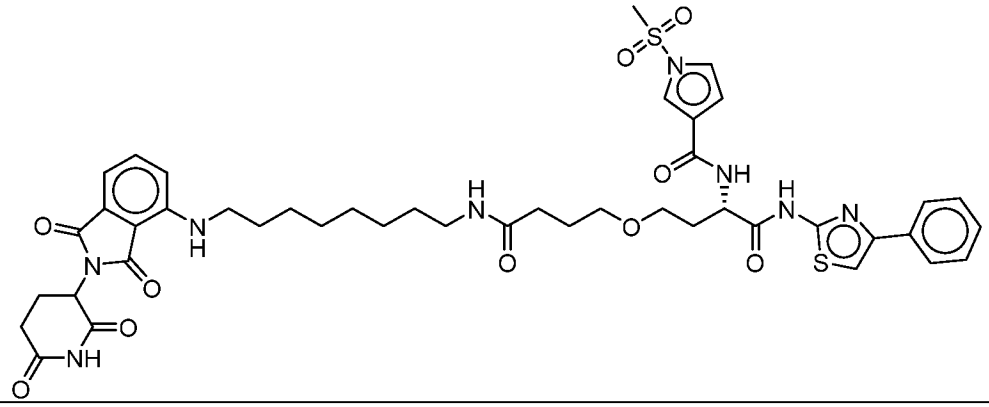
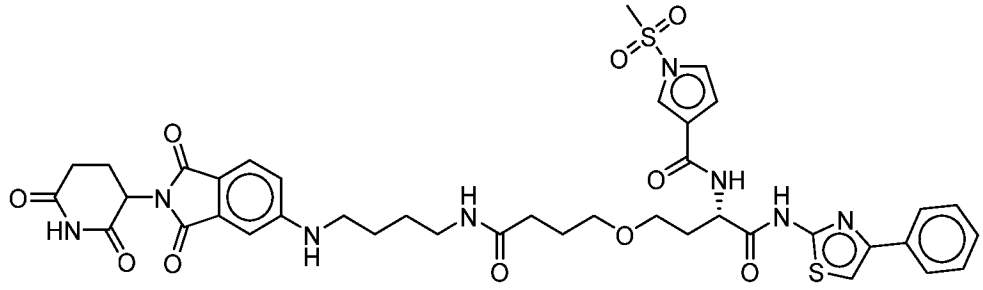
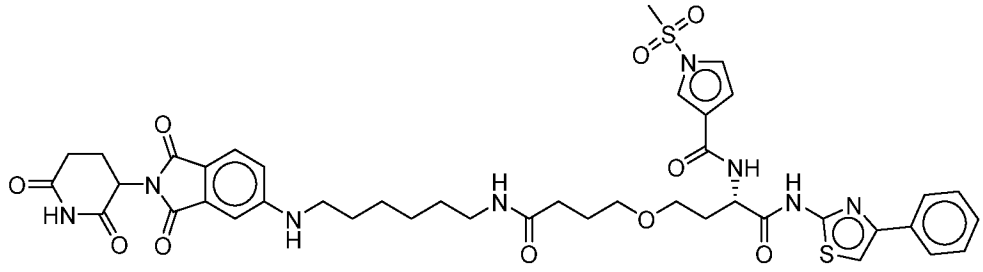
№	Структура
260	
261	
262	
263	

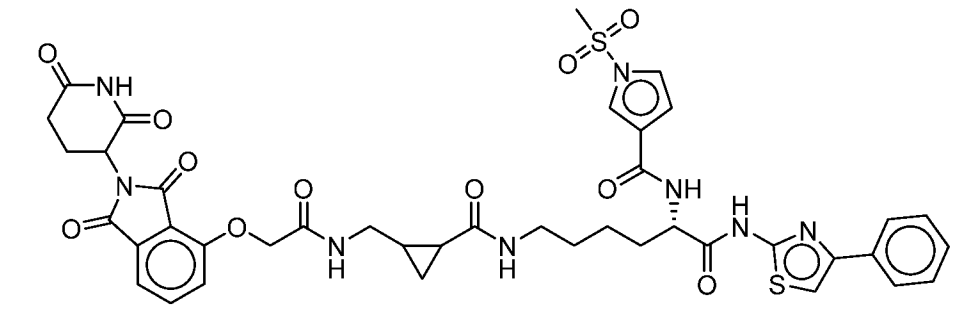
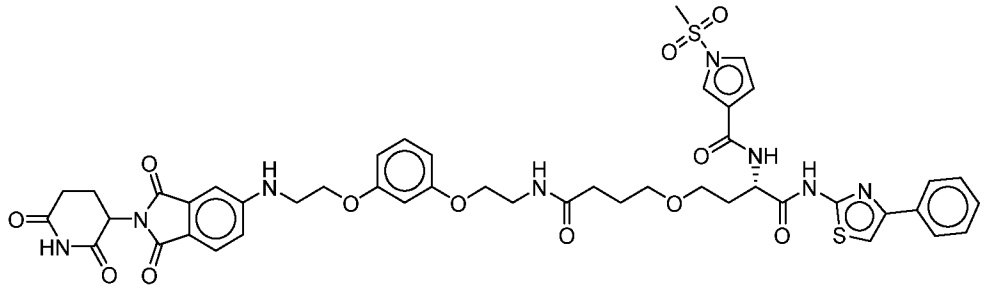
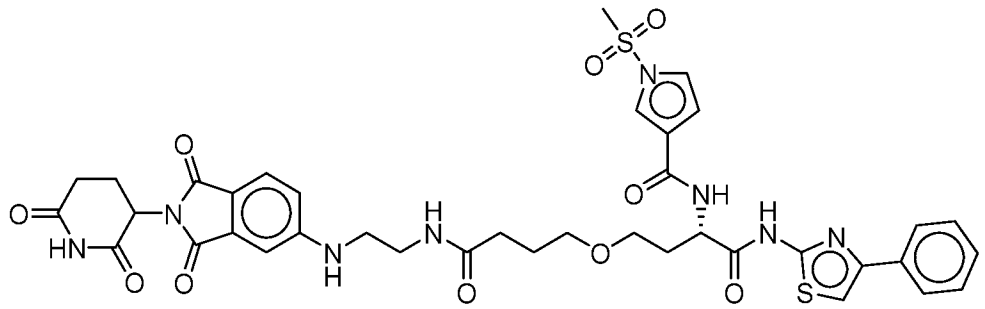
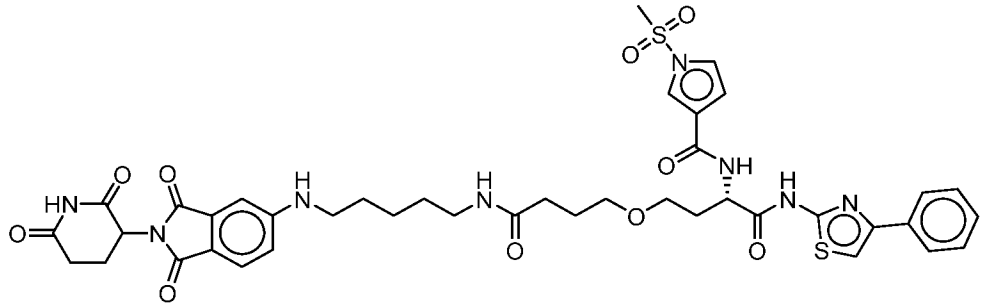
№	Структура
264	
265	
266	
267	

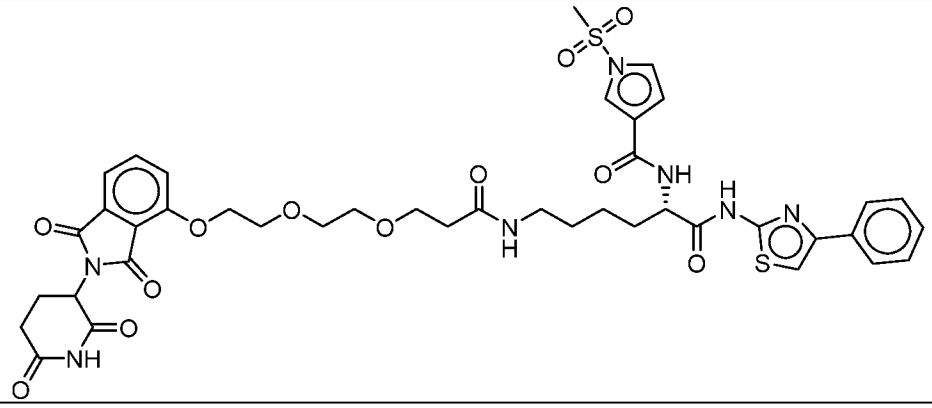
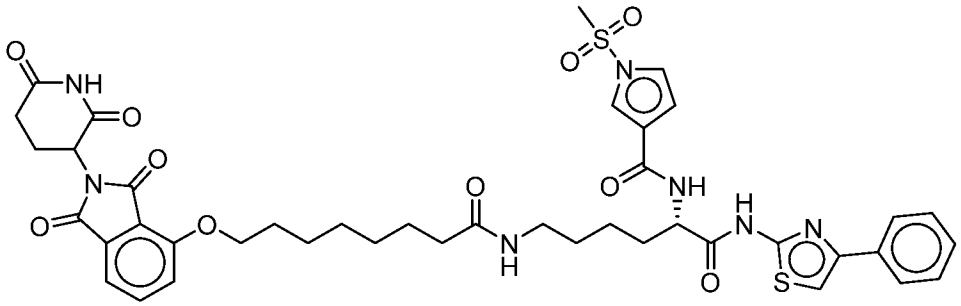
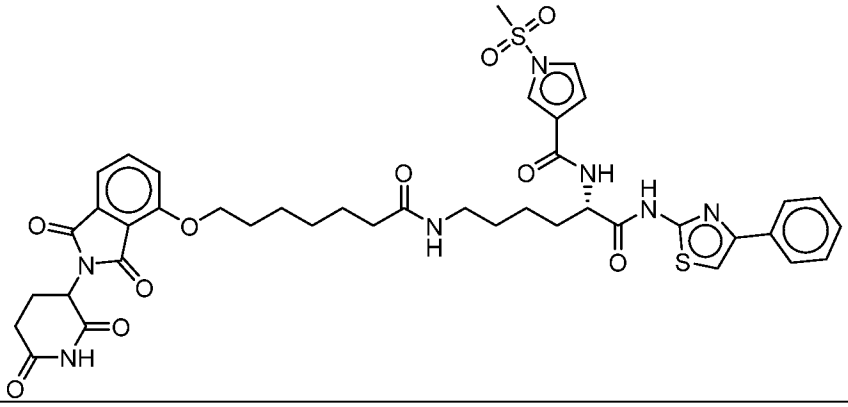
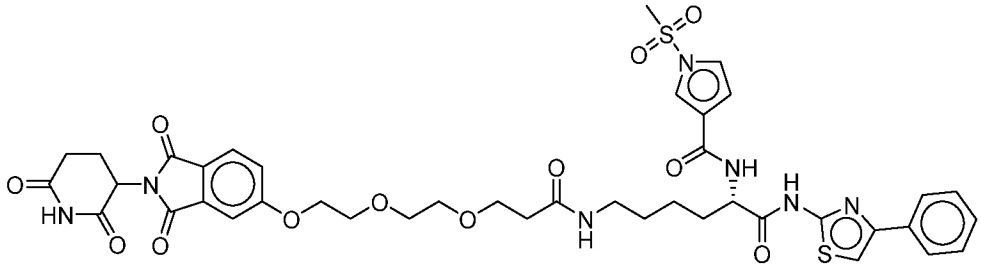
№	Структура
268	
269	
270	
271	

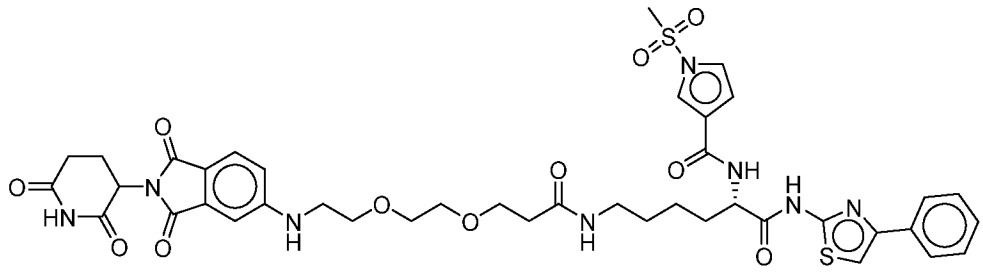
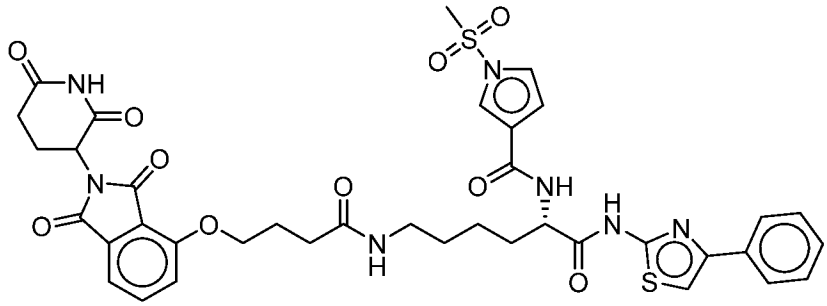
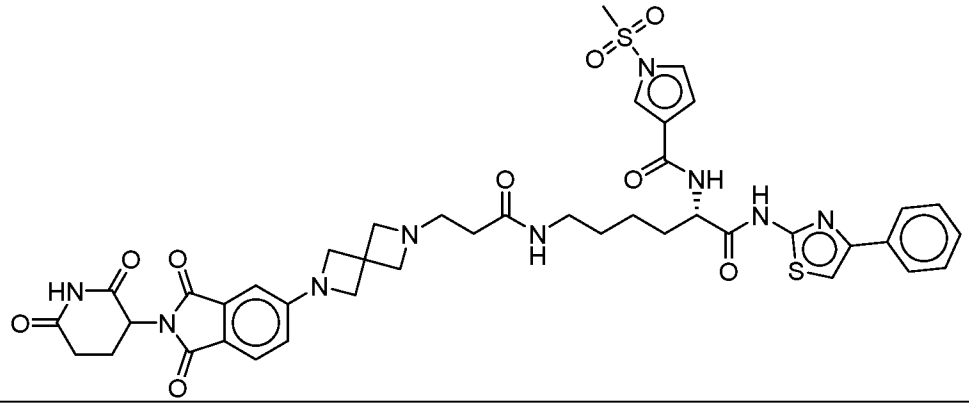
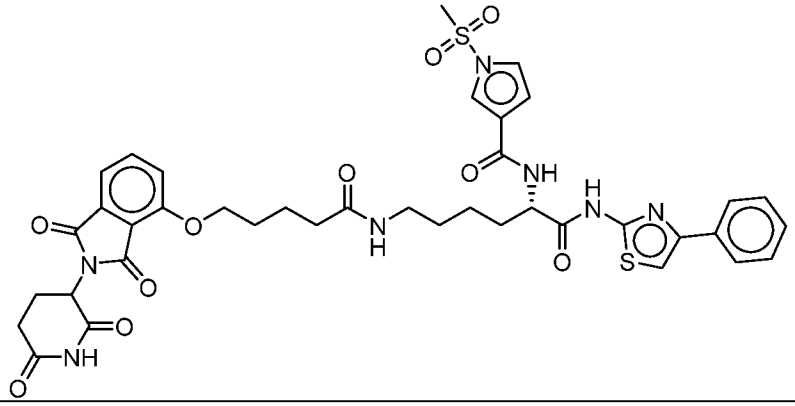
№	Структура
272	
273	
274	
275	

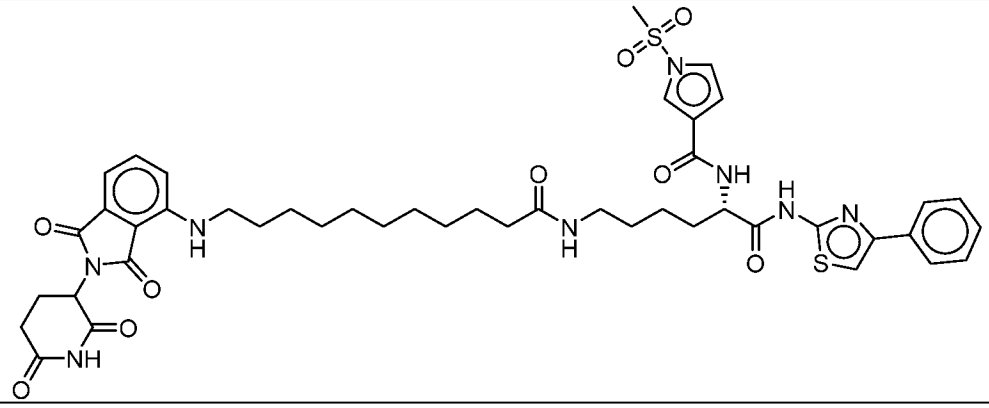
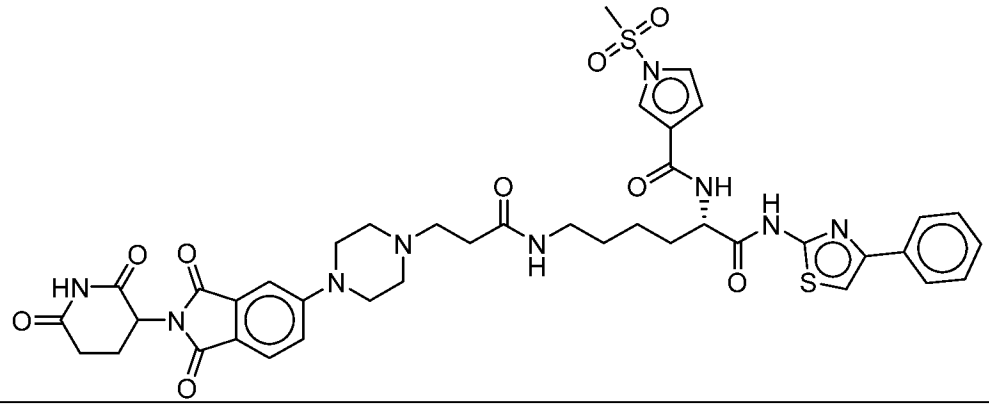
№	Структура
276	
277	
278	
279	

№	Структура
280	
281	
282	
283	

№	Структура
284	
285	
286	
287	

№	Структура
288	
289	
290	
291	

№	Структура
292	
293	
294	
295	

№	Структура
296	
297	

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая любое из вышеуказанных соединений и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ снижения активности комплекса BAF в клетке, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой раковую клетку.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства, связанного с комплексом BAF, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации расстройство, связанное с комплексом BAF, представляет собой рак.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования BRM, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой раковую клетку.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования BRG1, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой раковую клетку.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования BRM и BRG1, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой раковую клетку.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства, связанного мутацией с потерей функции BRG1, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации расстройство, связанное с мутацией с потерей функции BRG1, представляет собой рак. В других вариантах реализации установлено, что у субъекта присутствует расстройство с потерей функции BRG1, например, установлено присутствие рака с потерей функции BRG1 (например, установлено, что рак включает раковые клетки с потерей функции BRG1).

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ инициации апоптоза в клетке, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений (например, соединения, представляющего собой двойной ингибитор BRM/BRG1, или BRM-селективного соединения) или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой раковую клетку.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных способов рак представляет собой немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак с неизвестной первичной локализацией, глиому, рак молочной железы, меланому, немеланомный рак кожи, эндометриальный рак, рак пищевода и желудка, рак поджелудочной железы, рак печени и желчевыводящих путей, саркому мягких тканей, рак яичника, рак головы и шеи, почечно-клеточную карциному, рак кости, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, эмбриональную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак слюнной железы, желудочно-кишечную нейроэндокринную опухоль, саркому матки, желудочно-кишечную стромальную опухоль, рак ЦНС, тимусную опухоль, адренокортикальную карциному, рак аппендикса, рак тонкого кишечника или рак полового члена.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных способов рак представляет собой немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак с неизвестной первичной локализацией, глиому, рак молочной железы, меланому, немеланомный рак кожи, эндометриальный рак или рак полового члена.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных способов рак представляет собой лекарственно-устойчивый рак, или рак, не отвечающий на предшествующую терапию (например, вемурафениб, дакарбазин, ингибитор CTLA4, ингибитор PD1, интерфероновая терапия, ингибитор BRAF, ингибитор MEK, лучевая терапия, темозоломид, иринотекан, терапия CAR-T, трастузумаб, пертузумаб, тамоксифен, капецитабин, доцетаксол, платиновые агенты, такие как карбоплатин, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел, ингибиторы ALK, ингибиторы MET, пеметрексед, связанный с белком паклитаксел, доксорубицин, гемцитабин, бевацизумаб,

эрибулин, нератиниб, ингибитор PARP, бриланестрант, ингибитор mTOR, топотекан, гемцитабин, ингибитор VEGFR2, антагонист фолатного рецептора, демцизумаб, фосбретабулин или ингибитор PD-L1).

В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных способов рак имеет, или установлено, что рак имеет одну или более мутаций BRG1. В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных способов одна или более мутаций BRG1 являются гомозиготными. В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных способов одна или более мутаций BRG1 находятся в АТФазном каталитическом домене указанного белка. В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных способов одна или более мутаций BRG1 представляют собой делецию на С-конце BRG1. В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных способов рак не имеет, или установлено, что рак не имеет мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных способов рак не имеет, или установлено, что рак не имеет мутации драйвера киназы анапластической лимфомы (ALK). В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных способов рак имеет, или установлено, что рак имеет мутацию KRAS.

В другом аспекте настоящего описания предложен способ лечения расстройства, связанного с BAF (например, рака или вирусных инфекций), у субъекта, нуждающегося в этом. Предложенный способ включает приведение в контакт клетки с эффективным количеством любого из вышеописанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или любых вышеописанных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах реализации расстройство представляет собой вирусную инфекцию. В некоторых вариантах реализации вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса семейства Retroviridae, такого как лентивирусы (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и дельтаретровирусы (например, вирус Т-клеточного лейкоза человека I (HTLV-I), вирус Т-клеточного лейкоза человека II (HTLV-II)), семейства Hepadnaviridae (например, вирус гепатита B (HBV)), семейства Flaviviridae (например, вирус гепатита C (HCV)), семейства Adenoviridae (например, аденовирус человека), семейства Herpesviridae (например, цитомегаловирус человека (HCMV), вирус Эпштейна-Барра, вирус простого герпеса 1 (HSV-1), вирус простого герпеса 2 (HSV-2), вирус герпеса человека 6 (HHV-6), Herpesvitus K*, CMV, вирус ветряной оспы), семейства Papillomaviridae (например, вирус папилломы человека (HPV, HPV E1)), семейства Parvoviridae (например, парвовирус B19), семейства Polyomaviridae (например, вирус JC и вирус BK), семейства Paramyxoviridae (например, вирус кори), семейства Togaviridae (например, вирус краснухи). В некоторых вариантах реализации расстройство представляет собой синдром Коффина-Сириса, нейрофиброматоз (например, NF-1, NF-2 или шванноматоз) или множественную менингиому.

В другом аспекте настоящего описания предложен способ лечения вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. Предложенный способ включает введение субъекту эффективного количества любого из вышеописанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или любых вышеописанных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах реализации вирусная инфекция представляет собой вирусную инфекцию, которая представляет собой инфекцию вируса семейства Retroviridae, такого как лентивирусы (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и дельтаретровирусы (например, вирус Т-клеточного лейкоза человека I (HTLV-I), вирус Т-клеточного лейкоза человека II (HTLV-II)), семейства

Hepadnaviridae (например, вирус гепатита B (HBV)), семейства Flaviviridae (например, вирус гепатита C (HCV)), семейства Adenoviridae (например, аденовирус человека), семейства Herpesviridae (например, цитомегаловирус человека (HCMV), вирус Эпштейна-Барра, вирус простого герпеса 1 (HSV-1), вирус простого герпеса 2 (HSV-2), вирус герпеса человека 6 (HHV-6), Herpesvitus K*, CMV, вирус ветряной оспы), семейства Papillomaviridae (например, вирус папилломы человека (HPV, HPV E1)), семейства Parvoviridae (например, парвовирус B19), семейства Polyomaviridae (например, вирус JC и вирус BK), семейства Paramyxoviridae (например, вирус кори) или семейства Togaviridae (например, вирус краснухи).

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных аспектов предложенное соединение представляет собой BRM-селективное соединение. В некоторых вариантах реализации BRM-селективное соединение ингибирует уровень и/или активность BRM по меньшей мере в 10 раз сильнее, чем данное соединение ингибирует уровень и/или активность BRG1, и/или данное соединение связывается с BRM по меньшей мере в 10 раз сильнее, чем данное соединение связывается с BRG1. Например, в некоторых вариантах реализации BRM-селективное соединение имеет значение IC_{50} или IP_{50}, которое по меньшей мере в 10 раз ниже, чем значение IC_{50} или IP_{50} против BRG1. В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных аспектов предложенное соединение представляет собой двойной ингибитор BRM/BRG1. В некоторых вариантах реализации соединение, представляющее собой двойной ингибитор BRM/BRG1, обладает сходной активностью против обоих BRM и BRG1 (например, активность данного соединения против BRM и BRG1 находится в пределах 10-кратного диапазона (например, составляет менее 5 раз, менее 2 раз). В некоторых вариантах реализации активность соединения, представляющего собой двойной ингибитор BRM/BRG1, является более высокой против BRM. В некоторых вариантах реализации активность соединения, представляющего собой двойной ингибитор BRM/BRG1, является более высокой против BRG1. Например, в некоторых вариантах реализации соединение, представляющее собой двойной ингибитор BRM/BRG1, имеет значение IC_{50} или IP_{50} против BRM, которое находится в пределах 10-кратного диапазона относительно IC_{50} или IP_{50} против BRG1.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтических композиций.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ уменьшения роста опухоли меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтических композиций.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ подавления метастатического прогрессирования меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, включающий введение эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтических композиций.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ подавления метастатической колонизации (например, метастатической колонизации в печень и/или головной мозг) меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, включающий введение эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтических композиций.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ снижения степени и/или активности BRG1 и/или BRM при меланоме, раке предстательной железы, раке молочной железы, раке кости, почечно-клеточной карциноме или гематологическом раке, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных аспектов клетка меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака находится в организме субъекта.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных аспектов эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRG1 на по меньшей мере 5% (например, на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRG1 на по меньшей мере 50% (например, на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRG1 на по меньшей мере 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%).

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRG1 на по меньшей мере 5% (например, на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном, в течение по меньшей мере 12 часов (например, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часов, 24 часов, 30 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или более). В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRG1 на по меньшей мере 5% (например, на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном, в течение по меньшей мере 4 дней (например, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 14 дней, 28 дней или более).

В некоторых вариантах реализации любого из вышеописанных аспектов эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRM на по меньшей мере 5% (например, на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRM на по меньшей мере 50% (например, на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRM на по меньшей мере 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%).

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRM на по меньшей мере 5% (например, на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%,

25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном, в течение по меньшей мере 12 часов (например, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часов, 24 часов, 30 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или более). В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRM на по меньшей мере 5% (например, на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном, в течение по меньшей мере 4 дней (например, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 14 дней, 28 дней или более).

В некоторых вариантах реализации субъект болен раком. В некоторых вариантах реализации рак экспрессирует белок BRG1 и/или BRM, и/или установлено, что клетка или субъект экспрессирует BRG1 и/или BRM. В некоторых вариантах реализации рак экспрессирует белок BRG1, и/или установлено, что клетка или субъект экспрессирует BRG1. В некоторых вариантах реализации рак экспрессирует белок BRM, и/или установлено, что клетка или субъект экспрессирует BRM. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой меланому (например, увеальную меланому, мукозальную меланому и кожную меланому). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гематологический рак, например, множественную миелому, крупноклеточную лимфому, острый Т-клеточный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, лямбда-миелому иммуноглобулина А, диффузную смешанную гистиоцитарную и лимфоцитарную лимфому, В-клеточную лимфому, острый лимфобластный лейкоз (например, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз или В-клеточный острый лимфобластный лейкоз), диффузную крупноклеточную лимфому или неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы (например, ER-позитивный рак молочной железы, ER-отрицательный рак молочной железы, трижды позитивный рак молочной железы или трижды отрицательный рак молочной железы). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак кости (например, саркому Юинга). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой почечно-клеточную карциному (например, транслокационную почечно-клеточную карциному (tRCC) семейства транскрипционных факторов микрофтальмии (MITF). В некоторых вариантах реализации рак является метастатическим (например, рак распространился в печень). Метастатический рак может включать клетки, демонстрирующие миграцию и/или инвазию мигрирующих клеток, и/или включать клетки, демонстрирующие эндотелиальный рекрутинг и/или ангиогенез. В других вариантах реализации рак представляет собой рак с миграцией клеток. В других вариантах реализации рак с миграцией клеток представляет собой неметастатический рак с миграцией клеток. Метастатический рак может представлять собой рак, распространяющийся посредством посева на поверхность брюшины, плевры, перикарда или субарахноидального пространства. Альтернативно, метастатический рак может представлять собой рак, распространяющийся через лимфатическую систему, или рак, распространяющийся с потоком крови. В некоторых вариантах реализации эффективное количество агента, который снижает уровень и/или активность BRG1 и/или BRM, представляет собой количество, эффективное для подавления метастатической колонизации рака в печень и/или головной мозг.

В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в GNAQ. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в GNA11. В некоторых вариантах реализации рак содержит

мутацию в PLCB4. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в CYSLTR2. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в BAP1. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в SF3B1. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в EIF1AX. В некоторых вариантах реализации рак содержит транслокацию TFE3. В некоторых вариантах реализации рак содержит транслокацию TFEB. В некоторых вариантах реализации рак содержит транслокацию MITF. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию EZH2. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию SUZ12. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию EED.

В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает введение субъекту или приведение в контакт клетки с противораковой терапией, например, химиотерапевтическим или цитотоксическим агентом, иммунотерапией, хирургической операцией, лучевой терапией, термотерапией или фотокоагуляцией. В некоторых вариантах реализации противораковая терапия представляет собой химиотерапевтический или цитотоксический агент, например, антиметаболит, антимитотический агент, противоопухолевый антибиотик, аспарагин-специфический фермент, бисфосфонаты, антинеопластический агент, алкилирующий агент, ингибитор фермента репаративного синтеза ДНК, ингибитор гистондеацетилазы, кортикостероид, деметилирующий агент, иммуномодулирующий агент, ингибитор янус-ассоциированной киназы, ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, ингибитор протеасом или ингибитор тирозинкиназы.

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с другой противораковой терапией, используемой для лечения увеальной меланомы, такой как хирургическая операция, ингибитор MEK и/или ингибитор PKC. Например, в некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает проведение хирургической операции до, после или во время введения соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает введение ингибитора MEK и/или ингибитора PKC до, после или во время введения соединения согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах реализации противораковую терапию и соединение согласно настоящему изобретению вводят в пределах 28 дней относительно друг друга, и каждое в таком количестве, что их сумма является эффективной для лечения субъекта.

В некоторых вариантах реализации субъект или рак имеет, и/или установлено, что он имеет мутацию с потерей функции BRG1. В некоторых вариантах реализации субъект или рак имеет, и/или установлено, что он имеет мутацию с потерей функции BRM.

В некоторых вариантах реализации рак является устойчивым к одному или более химиотерапевтическим или цитотоксическим агентам (например, установлено, что рак является устойчивым к химиотерапевтическим или цитотоксическим агентам, например, с помощью генетических маркеров, или вероятно является устойчивым к химиотерапевтическим или цитотоксическим агентам, например, рак не поддается лечению химиотерапевтическим или цитотоксическим агентом). В некоторых вариантах реализации рак не поддается лечению одним или более химиотерапевтическими или цитотоксическими агентами. В некоторых вариантах реализации рак является устойчивым или не поддается лечению дакарбазином, темозоломидом, цисплатином, треосульфаном, фотемустином, IMCgp100, ингибитором CTLA-4 (например, ипилимумабом), ингибитором PD-1 (например, ниволумабом или пембролизумабом), ингибитором

PD-L1 (например, атезолизумабом, авелумабом или дурвалумабом), ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) (например, селуметинибом, биниметинибом или таметинибом) и/или ингибитором протеинкиназы C (PKC) (например, сотрастаурином или IDE196).

В некоторых вариантах реализации рак является устойчивым или не отвечает на введенный ранее терапевтический агент, используемый для лечения увеальной меланомы, таким как ингибитор MEK или ингибитор PKC. Например, в некоторых вариантах реализации рак является устойчивым или не отвечает на ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) (например, селуметиниб, биниметиниб или таметиниб) и/или ингибитор протеинкиназы C (PKC) (например, сотрастаурин или IDE196).

Химические термины

Терминология, использованная в настоящем документе, предназначена для описания конкретных вариантов реализации и не является ограничивающей.

Для любых нижеследующих химических определений количество, указанное после символа атома, означает общее количество атомов данного элемента, присутствующих в конкретном химическом фрагменте. Следует понимать, что другие атомы, такие как атомы H, или группы заместителей, описанные в данном документе, могут присутствовать по мере необходимости для удовлетворения валентности атомов. Например, незамещенная C_2 алкильная группа имеет формулу $–CH_2CH_3$. При использовании с группами, описанными в настоящем документе, указание количества атомов углерода включает двухвалентный углерод в ацетальных и кетальных группах, но не включает карбонильный углерод в ацильных, сложноэфирных, карбонатных или карбаматных группах. Указание количества атомов кислорода, азота или серы в гетероарильных группах включает только те атомы, которые образуют часть гетероциклического кольца.

Термин «ацил» в данном контексте представляет собой H или алкильную группу, которая присоединена к исходной молекулярной группе через карбонильную группу, определение которой приведено в данном документе, и его примером является формил (т.е. карбоксальдегидная группа), ацетил, трифторацетил, пропионил и бутаноил. Иллюстративные незамещенные ацильные группы содержат от 1 до 6, от 1 до 11 или от 1 до 21 атома углерода.

Термин «алкил» в данном контексте относится к разветвленному или неразветвленному одновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу, содержащему от 1 до 20 атомов углерода (например, от 1 до 16 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода). «Алкилен» представляет собой двухвалентную алкильную группу.

Термин «алкенил» в данном контексте, отдельно или в комбинации с другими группами, относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному остатку, содержащему двойную углерод-углеродную связь и имеющему от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 16 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода или 2 атома углерода). «Алкиленилен» представляет собой двухвалентную алкенильную группу.

Термин «алкинил» в данном контексте, отдельно или в комбинации с другими группами, относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному остатку, содержащему тройную углерод-углеродную связь и имеющему от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 16

атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода или 2 атома углерода). «Алкинилен» представляет собой двухвалентную алкинильную группу.

Термин «амино» в данном контексте означает $–N(R^{N1})_2$, где каждый R^{N1} независимо представляет собой H, OH, NO_2, $N(R^{N2})_2$, SO_2OR^{N2}, SO_2R^{N2}, SOR^{N2}, *N*-защитную группу, алкил, алкокси, арил, арилалкил, циклоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие, описанные в данном документе), причем каждая из перечисленных групп R^{N1} может быть необязательно замещенной; или два R^{N1} вместе образуют алкилен или гетероалкилен, и при этом каждый R^{N2} независимо представляет собой H, алкил или арил. Аминогруппы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенной аминогруппой (т.е. $–NH_2$) или замещенной аминогруппой (т.е. $–N(R^{N1})_2$).

Термин «арил» в данном контексте относится к ароматическому моно- или поликарбоциклическому радикалу из 6-12 атомов углерода, имеющему по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примеры таких групп включают, но не ограничиваясь ими, фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,2-дигидронафтил, инданил и 1H-инденил. «Арилен» представляет собой двухвалентную арильную группу.

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

Термин «азидо» в данном контексте означает группу $–N_3$.

Термин «мостиковый полициклоалкил» в данном контексте относится к мостиковой полициклической группе из 5-20 атомов углерода, содержащей от 1 до 3 мостиков.

Термин «циано» в данном контексте означает группу –CN.

Термин «карбоциклил» в данном контексте относится к неароматической C_3-C_{12} моноциклической, бициклической или трициклической структуре, в которой кольца образованы атомами углерода. Карбоциклильные структуры включают циклоалкильные группы и ненасыщенные карбоциклильные радикалы.

Термин «циклоалкил» в данном контексте относится к насыщенному неароматическому и одновалентному моно- или поликарбоциклическому радикалу из 3-10, предпочтительно 3-6 атомов углерода. Данный термин дополнительно проиллюстрирован такими радикалами как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил и адамантил. «Циклоалкилен» представляет собой двухвалентную циклоалкильную группу.

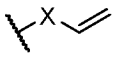
Термин «галоген» в данном контексте означает радикал фтора (фтор), хлора (хлор), брома (бром) или иода (иод).

Термин «гетероалкил» в данном контексте относится к алкильной группе, определение которой приведено в данном документе, в которой один или более составных атомов углерода заменен на азот, кислород или серу. В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, описанным в данном документе для алкильных групп. Примерами гетероалкильных групп являются «алкокси», которые

в данном контексте относятся к группам алкил–O– (например, метокси и этокси). «Гетероалкилен» представляет собой двухвалентную гетероалкильную группу.

Термин «гетероалкенил» в данном контексте относится к алкенильной группе, определение которой приведено в данном документе, в которой один или более составных атомов углерода заменен на азот, кислород или серу. В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, описанным в данном документе для алкенильных групп. Примерами гетероалкенильных групп являются «алкенокси», которые в данном контексте относятся к группам алкенил–O–. «Гетероалкенилен» представляет собой двухвалентную гетероалкенильную группу.

Термин «гетероалкинил» в данном контексте относится к алкинильной группе, определение которой приведено в данном документе, в которой один или более составных атомов углерода заменен на азот, кислород или серу. В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, описанным в данном документе для алкинильных групп. Примерами гетероалкинильных групп являются «алкинокси», которые в данном контексте относятся к группам алкинил–O–. «Гетероалкинилен» представляет собой двухвалентную гетероалкинильную группу.

Термин «гетероарил» в данном контексте означает структуру  , где X представляет собой O или NR, где R представляет собой H или необязательно замещенный алкил.

Термин «гетероарил» в данном контексте относится к ароматическому моно- или полициклическому радикалу из 5-12 атомов, имеющему по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 кольцевых атома, выбранных из азота, кислорода и серы, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Один или два кольцевых атома углерода гетероарильной группы могут быть заменены карбонильной группой. Примерами гетероарильных групп являются пиридил, пиразолил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, имидазолил, оксазолил и тиазолил. «Гетероарилен» представляет собой двухвалентную гетероарильную группу.

Термин «гетероарилалкил» в данном контексте означает алкильную группу, замещенную гетероарильной группой. Иллюстративные незамещенные гетероарилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C_1-C_6 алкил-C_2-C_9 гетероарил, C_1-C_{10} алкил-C_2-C_9 гетероарил или C_1-C_{20} алкил-C_2-C_9 гетероарил). В некоторых вариантах реализации каждый алкил и гетероарил может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, определенными в данном документе для соответствующих групп.

Термин «гетероциклил» в данном контексте относится к моно- или полициклическому радикалу, содержащему от 3 до 12 атомов, имеющему по меньшей мере одно кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома, выбранных из N, O или S, и не имеющему ни одного ароматического кольца, содержащего кольцевые атомы N, O или S. Примеры гетероциклильных групп включают, но не ограничиваясь ими, морфолинил, тиоморфолинил, фурил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и 1,3-диоксанил. «Гетероциклилен» представляет собой двухвалентную гетероциклильную группу.

Термин «гетероциклилалкил» в данном контексте означает алкильную группу, замещенную гетероциклильной группой. Иллюстративные незамещенные гетероциклилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C_1-C_6 алкил-C_2-C_9 гетероциклил, C_1-C_{10} алкил-C_2-C_9 гетероциклил или C_1-C_{20} алкил-C_2-C_9 гетероциклил). В некоторых вариантах реализации каждый алкил и гетероциклил может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, определенными в данном документе для соответствующих групп.

Термин «гидроксиалкил» в данном контексте означает алкильную группу, замещенную группой –OH.

Термин «гидроксил» в данном контексте означает группу –OH.

Термин «*N*-защитная группа» в данном контексте означает такие группы, которые предназначены для защиты аминогруппы от нежелательных реакций во время синтеза. Широко используемые *N*-защитные группы описаны в публикации Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3e издание (John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1999). *N*-защитные группы включают, но не ограничиваясь ими, ацильные, арилоильные или карбамильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, α-хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил и хиральные вспомогательные вещества, такие как защищенные или незащищенные D, L или D,L-аминокислоты, такие как аланин, лейцин и фенилаланин; сульфонилсодержащие группы, такие как бензолсульфонил и п-толуолсульфонил; группы, образующие карбамат, такие как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α-диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил и фенилтиокарбонил, арилалкильные группы, такие как бензил, трифенилметил и бензилоксиметил, и силильные группы, такие как триметилсилил. Предпочтительные *N*-защитные группы представляют собой Alloc, формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Термин «нитро» в данном контексте означает группу $–NO_2$.

Термин «оксо» в данном контексте означает группу =O.

Термин «тиол» в данном контексте означает группу –SH.

Алкильные, алкенильные, алкинильные, гетероалкильные, гетероалкенильные, гетероалкинильные, карбоциклильные (например, циклоалкильные), арильные, гетероарильные и гетероциклильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Если они являются замещенными, то обычно присутствует 1-4 заместителя, если не указано иное. Заместители включают, например: алкил (например, незамещенный и замещенный, причем заместители

включают любую группу, описанную в данном документе, например, арил, галоген, гидрокси), арил (например, замещенный и незамещенный фенил), карбоциклил (например, замещенный и незамещенный циклоалкил), галоген (например, фтор), гидроксил, гетероалкил (например, замещенный и незамещенный метокси, этокси или тиоалкокси), гетероарил, гетероциклил, амино (например, NH_2 или моно- или диалкиламино), азидо, циано, нитро, оксо или тиол. Арильные, карбоциклильные (например, циклоалкильные), гетероарильные и гетероциклильные группы также могут быть замещены алкилом (незамещенным и замещенным, таким как арилалкил (например, замещенный и незамещенный бензил)).

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь один или более асимметричных атомов углерода и могут существовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистых диастереомеров, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов. Оптически активные формы могут быть получены, например, разделением рацематов, асимметричным синтезом или асимметричной хроматографией (хроматографией с хиральными адсорбентами или элюентом). Таким образом, некоторые из описанных соединений могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры представляют собой соединения, которые отличаются только пространственным расположением. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные отражения которых не совместимы друг с другом, чаще всего вследствие того, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода, который действует как хиральный центр. «Энантиомер» означает один из пары молекул, которые являются зеркальными отображениями друг друга и которые не совместимы друг с другом. Диастереомеры представляют собой стереоизомеры, которые не относятся друг к другу как зеркальные изображения, чаще всего вследствие того, что они содержат два или более асимметрично замещенных атомов углерода и представляют собой конфигурацию заместителей вокруг одного или более хиральных атомов углерода. Энантиомеры соединения могут быть получены, например, выделением энантиомера из рацемата с помощью одной или более общеизвестных технологий и методов, таких как, например, хиральная хроматография и методы разделения на ее основе. Подходящая технология и/или метод выделения энантиомера соединения, описанного в настоящем документе, из рацемической смеси могут быть без труда определены специалистом в данной области техники. «Рацемат» или «рацемическая смесь» означает соединение, содержащее два энантиомера, причем такие смеси не проявляют оптическую активность; т.е. они не вращают плоскость поляризованного света. «Геометрический изомер» означает изомер, который отличается по ориентации атомов-заместителей относительно двойной углерод-углеродной связи, циклоалкильного кольца или мостиковой бициклической системы. Атомы (отличные от H) на каждой стороне двойной углерод-углеродной связи могут быть в E-конфигурации (заместители находятся на противоположных сторонах двойной углерод-углеродной связи) или в Z-конфигурации (заместители ориентированы в одну сторону). «R», «S», «S*», «R*», «E», «Z», «цис» и «транс» означают конфигурации относительно центральной молекулы. Некоторые из описанных соединений могут существовать в атропизомерных формах. Атропизомеры представляют собой стереоизомеры, возникающие вследствие затрудненного вращения вокруг одинарных связей, если барьер пространственного напряжения для вращения является достаточно большим для обеспечения возможности выделения конформеров.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде отдельных изомеров посредством изомер-специфического синтеза или могут быть выделены из изомерной смеси. Обычные технологии разделения включают получение соли свободного основания каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активной кислоты (с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободного основания), получение соли кислотной формы каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активного амина (с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободной кислоты), получение сложного эфира или амида каждого изомера изомерной пары с использованием оптически чистой кислоты, амина или спирта (с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного вещества) или разделение изомерной смеси исходного материала или конечного продукта с использованием различных общеизвестных хроматографических методов. Если стереохимия описанного соединения указана в названии или изображена структурой, то названный или изображенный стереоизомер составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе относительно других стереоизомеров. Если отдельный энантиомер описан по названию или изображен структурой, то изображенный или названный энантиомер является оптически чистым на по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Если отдельный диастереомер описан по названию или изображен структурой, то изображенный или названный диастереомер является чистым на по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Процентная оптическая чистота представляет собой отношение массы данного энантиомера к сумме массы данного энантиомера и массы его оптического изомера. Диастереомерная чистота по массе представляет собой отношение массы одного диастереомера к массе всех диастереомеров. Если стереохимия описанного соединения указана в названии или изображена структурой, то названный или изображенный стереоизомер имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% в молярных долях относительно других стереоизомеров. Если отдельный энантиомер описан по названию или изображен структурой, то изображенный или названный энантиомер является оптически чистым на по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% в молярных долях. Если отдельный диастереомер описан по названию или изображен структурой, то изображенный или названный диастереомер является чистым на по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% в молярных долях. Процентная чистота в молярных долях представляет собой отношение количества моль данного энантиомера к сумме количества моль данного энантиомера и количества моль его оптического изомера. Аналогично, процентная чистота в молярных долях представляет собой отношение количества моль данного диастереомера к сумме количества моль данного диастереомера и количества моль его изомера. Если описанное соединение описано по названию или изображено структурой без указания стереохимии, и указанное соединение имеет по меньшей мере один хиральный центр, то следует понимать, что название или структура включает любой энантиомер указанного соединения, не содержащий соответствующего оптического изомера, рацемическую смесь соединения или смеси, обогащенные одним энантиомером относительно его соответствующего оптического изомера. Если описанное соединение описано по названию или изображено структурой без указания стереохимии и содержит два или более хиральных центров, то следует понимать, что название или структура включает диастереомер, не содержащий других диастереомеров, несколько диастереомеров, не содержащих других

диастереомерных пар, смеси диастереомеров, смеси диастереомерных пар, смеси диастереомеров, в которых один диастереомер имеет повышенное содержание относительного другого диастереомера(ов), или смеси диастереомеров, в которых один или более диастереомеров имеют повышенное содержание относительно других диастереомеров. Настоящее изобретение включает все указанные формы.

Соединения согласно настоящему описанию также включают все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. «Изотопы» относятся к атомам, имеющим одинаковый атомный номер, но разные массовые числа, обусловленные разным количеством нейтронов в ядрах. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, включают также соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и иода, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I и ^{125}I. Соединения с изотопной меткой (например, меченные ^{3}H и ^{14}C) могут быть пригодны для анализов распределения соединений или субстратов в тканях. Изотопы трития (т.е. ^{3}H) и углерода-14 (т.е. ^{14}C) могут быть пригодны благодаря простоте их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^{2}H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью (например, увеличение периода полувыведения in vivo или снижение необходимых доз). В некоторых вариантах реализации один или более атомов водорода заменены на ^{2}H или ^{3}H, или один или более атомов углерода заменены на атомы углерода, обогащенные ^{13}C или ^{14}C. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C и ^{18}F, пригодны для исследований позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом. Получение соединений с изотопной меткой известно специалистам в данной области техники. Например, соединения с изотопной меткой обычно могут быть получены в соответствии со способами, аналогичными тем, которые описаны для соединений согласно настоящему изобретению, описанных в данном документе, посредством замены реагента без изотопной метки на реагент с изотопной меткой.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно подразумевается специалистом в той области техники, к которой относится данное изобретение. В настоящем документе описаны способы и материалы для применения в соответствии с настоящим описанием; также могут быть использованы другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Приведенные материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, значения в базах данных и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки. В случае противоречий следует руководствоваться настоящим описанием, включая определения.

Определения

В настоящей заявке, если из контекста явно не следует иное, (i) термин в форме единственного числа можно понимать как означающий «по меньшей мере один»; (ii) термин «или» можно понимать как означающий «и/или»; и (iii) термины «содержащий» и «включающий» можно понимать как охватывающие перечисленные компоненты или стадии, присутствующие отдельно или вместе с одним или более дополнительными компонентами или стадиями.

В данном контексте термин «примерно» и «приблизительно» относится к значению, которое находится в пределах 10% выше или ниже описанного значения. Например, термин «примерно 5 нМ» означает диапазон от 4,5 до 5,5 нМ.

В данном контексте термин «введение» относится к введению композиции (например, соединения или препарата, который содержит соединение, описанное в настоящем документе) субъекту или в систему. Введение животному субъекту (например, человеку) можно осуществлять любым подходящим способом. Например, в некоторых вариантах реализации введение может быть бронхиальным (включая бронхиальное вливание), трансбуккальным, энтеральным, интердермальным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, интраперитонеальным, интратекальным, интратуморальным, внутривенным, интравентрикулярным, мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, местным, трахеальным (включая интратрахеальное вливание), трансдермальным, вагинальным и витреальным.

В данном контексте термин «комплекс BAF» относится к комплексу BRG1- или HRBM-ассоциированных факторов в клетке человека.

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

В данном контексте термин «мутация с потерей функции BRG1» относится к мутации в BRG1, в результате которой снижается активность белка (например, активность BRG1 снижается на по меньшей мере 1%, например, активность BRG1 снижается на 2%, 5%, 10%, 25%, 50% или 100%). Примеры мутаций с потерей функции BRG1 включают, но не ограничиваясь ими, гомозиготную мутацию BRG1 и делецию на С-конце BRG1.

В данном контексте термин «расстройство с потерей функции BRG1» относится к расстройству (например, раку), которое демонстрирует снижение активности BRG1 (например, снижение активности BRG1 на по меньшей мере 1%, например, снижение активности BRG1 на 2%, 5%, 10%, 25%, 50% или 100%).

Термин «рак» относится к патологическому состоянию, вызванному пролиферацией злокачественных неопластических клеток, такому как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы.

В данном контексте «комбинированная терапия» или «введение в комбинации» означает, что два (или более) различных агентов или способов лечения вводят субъекту в составе определенной схемы лечения конкретного заболевания или патологического состояния. Схема лечения определяет дозы и периодичность введения каждого агента, так что действие отдельных агентов на субъекта перекрывается. В некоторых вариантах реализации доставка двух или более агентов является одновременной или параллельной, и агенты могут быть составлены в одну композицию. В некоторых вариантах реализации два или более агентов не составлены в одну

композицию, и их вводят последовательно в составе прописанной схемы. В некоторых вариантах реализации введение двух или более агентов или способов лечения в комбинации является таким, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с расстройством, больше, чем можно наблюдать при доставке одного агента или способа лечения в отдельности или в отсутствие другого. Эффект двух способов лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным (например, синергетическим). Последовательное или по существу одновременное введение каждого терапевтического агента может быть осуществлено любым подходящим способом, включая, но не ограничиваясь ими, пероральные способы, внутривенные способы, внутримышечные способы и непосредственную абсорбцию через ткани слизистых оболочек. Терапевтические агенты можно вводить одним и тем же способом или разными способами. Например, первый терапевтический агент комбинации можно вводить внутривенной инъекцией, а второй терапевтический агент комбинации можно вводить перорально.

В данном контексте «соед.» относится к соединению.

«Определением уровня» белка или РНК означает прямое или косвенное обнаружение белка или РНК способами, известными в данной области техники. «Прямое определение» означает осуществление какого-либо процесса (например, выполнение анализа или испытания образца или «анализ образца» в соответствии с определением данного термина в настоящем документе) с получением физического объекта или значения. «Косвенное определение» относится к получению физического объекта или значения от другой стороны или источника (например, от сторонней лаборатории, которая непосредственно получила указанный физический объект или значение). Способы измерения уровня белка обычно включают, но не ограничиваясь ими, вестерн-блоттинг, иммуноблоттинг, твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммуноанализ (РИА), иммунопреципитацию, иммунофлуоресценцию, поверхностный плазмонный резонанс, хемилюминесценцию, флуоресцентную поляризацию, фосфоресценцию, иммуногистохимический анализ, времяпротлетную масс-спектрометрию с лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF), жидкостную хроматографию (ЖХ)/масс-спектрометрию, микроцитометрию, микроскопию, сортировку клеток с активированной флуоресценцией (FACS) и проточную цитометрию, а также анализы, основанные на свойствах белка, включая, но не ограничиваясь ими, ферментативную активность или взаимодействие с другими белковыми партнерами. Способы измерения уровней РНК известны в данной области техники и включают, но не ограничиваясь ими, количественную полимеразную цепную реакцию (количественную ПЦР) и нозерн-блоттинг.

«Снижение активности комплекса BAF» означает уменьшение уровня активности, связанной с комплексом BAF, или родственного последующего эффекта. Неограничивающим примером снижения активности комплекса BAF является активация Sox2. Уровень активности комплекса BAF может быть измерен любым способом, известным в данной области техники, например, способами, описанными в публикации Kadoch et al., Cell, 2013, 153, 71-85, и описанные в ней способы включены в настоящий документ посредством ссылки.

В данном контексте термин «деструктор» относится к низкомолекулярному соединению, содержащему деградационный фрагмент, причем указанное соединение взаимодействует с белком (например, BRG1 и/или BRM) таким образом, который приводит к разрушению белка, например, связывание указанного соединения приводит к уменьшению уровня указанного белка на по меньшей мере 5%, например, в клетке или у субъекта.

В данном контексте термин «деградационный фрагмент» относится к фрагменту, связывание которого приводит к разрушению белка, например, BRG1 и/или BRM. Например, указанный фрагмент связывается с протеазой или убиквитинлигазой, которая метаболизирует белок, например, BRG1 и/или BRM.

«Модулирование активности комплекса BAF» означает изменение уровня активности, связанной с комплексом BAF (например, GBAF), или родственного последующего эффекта. Уровень активности комплекса BAF может быть измерен любым способом, известным в данной области техники, например, способами, описанными в публикации Kadoch et al, Cell 153:71-85 (2013), способы которой включены в настоящий документ посредством ссылки.

«Снижение активности BRG1 и/или BRM» означает уменьшение уровня активности, связанной с BRG1 и/или BRM, или родственного последующего эффекта. Неограничивающим примером ингибирования активности BRG1 и/или BRM является уменьшение уровня комплекса BAF в клетке. Уровень активности BRG1 и/или BRM может быть измерен любым способом, известным в данной области техники. В некоторых вариантах реализации агент, который снижает активность BRG1 и/или BRM, представляет собой низкомолекулярный деструктор BRG1 и/или BRM.

«Снижение уровня BRG1 и/или BRM» означает уменьшение уровня BRG1 и/или BRM в клетке или у субъекта. Уровень BRG1 и/или BRM может быть измерен любым способом, известным в данной области техники.

«Уровень» означает содержание белка или мРНК, кодирующей белок, по сравнению с эталоном. Эталоном может быть любой подходящий эталон, в соответствии с определением, приведенным в настоящем документе. «Снижение уровня» или «увеличение уровня» белка означает снижение или увеличение уровня белка по сравнению с эталоном (например, снижение или увеличение на примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100%, примерно 150%, примерно 200%, примерно 300%, примерно 400%, примерно 500% или более; снижение или увеличение, составляющее более примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 50%, примерно 75%, примерно 100% или примерно 200% по сравнению с эталоном; снижение или увеличение менее чем в примерно 0,01 раза, примерно 0,02 раза, примерно 0,1 раза, примерно 0,3 раза, примерно 0,5 раза, примерно 0,8 раза или менее; или увеличение более чем в примерно 1,2 раза, примерно 1,4 раза, примерно 1,5 раза, примерно 1,8 раза, примерно 2,0 раза, примерно 3,0 раза, примерно 3,5 раза, примерно 4,5 раза, примерно 5,0 раза, примерно 10 раз, примерно 15 раз, примерно 20 раз, примерно 30 раз, примерно 40 раз, примерно 50 раз, примерно 100 раз, примерно 1000 раз или более). Уровень белка может быть выражен в мас./об. (например, г/дл, мг/мл, мкг/мл, нг/мл) или в процентах относительно общего белка или мРНК в образце.

В данном контексте термин «ингибирование BRM и/или BRG1» относится к блокированию или снижению уровня или активности каталитического связывающего домена АТФазы или бромдомена белка. Ингибирование BRM и/или BRG1 можно определить способами, известными в данной области техники, например, анализом АТФазы BRM, анализом Nano DSF или клеточным анализом люциферазы BRM.

Термин «фармацевтическая композиция» в данном контексте представляет собой композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, составленное в композицию с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, и подходящую для введения млекопитающему, например, человеку. Обычно фармацевтическую композицию производят или продают с одобрения государственного регулирующего органа, как часть терапевтической схемы лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть составлены, например, для перорального введения в единичной лекарственной форме (например, в форме таблетки, капсулы, капсуловидной таблетки, желатиновой капсулы или сиропа); для местного введения (например, в форме крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в форме стерильного раствора, не содержащего дисперсные эмболы и в системе растворителей, подходящей для внутривенного применения); или в любой другой фармацевтически приемлемой лекарственной форме.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» в данном контексте относится к любому ингредиенту, отличному от соединений, описанных в данном документе (например, к носителю, который может суспендировать или растворять активное соединение), и по существу нетоксичному и не вызывающему воспаление у пациента. Вспомогательные вещества могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие вещества, покрытия, добавки для прессования, разрыхлители, красители (окрашивающие вещества), мягчители, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразования или покрытия, вкусовые добавки, ароматизаторы, скользящие агенты (вещества, улучшающие сыпучесть), смазывающие вещества, консерванты, печатные чернила, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие агенты, подсластители и гидратационную воду.

В данном контексте термин «фармацевтически приемлемая соль» означает любую фармацевтически приемлемую соль соединения, например, любого соединения **формулы I** или **II**. Фармацевтически приемлемые соли любых соединений, описанных в настоящем документе, могут включать соли, которые с медицинской точки зрения пригодны для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и соразмерны с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в публикациях: Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977, и Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (под ред. P.H. Stahl и C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Такие соли могут быть получены in situ во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в данном документе, или отдельно посредством взаимодействия свободной основной группы с соответствующей органической кислотой.

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь ионизируемые группы, чтобы их можно было получать в форме фармацевтически приемлемых солей. Такие соли могут представлять собой соли присоединения кислот, включая неорганические или органические кислоты, или такие соли могут быть получены, в случае кислотных форм соединений согласно настоящему изобретению, из неорганических или органических оснований. Часто предложенные соединения получают или используют в форме фармацевтически приемлемых солей, полученных в качестве продуктов присоединения фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и основания, а также способы получения

соответствующих солей хорошо известны в данной области техники. Соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот и оснований, включая неорганические и органические кислоты и основания.

«Эталон» означает любой подходящий эталон, используемый для сравнения уровней белка или РНК. Эталон может представлять собой любой образец, стандарт, стандартную кривую или уровень, используемый в целях сравнения. Эталоном может быть обычный эталонный образец или эталонный стандарт, или уровень. «Эталонный образец» может представлять собой, например, контрольный образец, например, заранее определенное значение отрицательного контроля, такой как «нормальный контрольный образец», или предыдущий образец, взятый у того же субъекта; образец, полученный у нормального здорового субъекта, такой как нормальная клетка или нормальная ткань; образец (например, клетка или ткань), полученный у субъекта, не имеющего заболевания; образец, полученный у субъекта, у которого диагностировано заболевание, но которого еще не лечили соединением согласно настоящему изобретению; образец, полученный у субъекта, которого лечили соединением согласно настоящему изобретению; или образец очищенного белка или РНК (например, любой, описанный в данном документе) с известной нормальной концентрацией. «Эталонный стандарт или уровень» представляет собой значение или количество, полученное для эталонного образца. «Нормальное контрольное значение» представляет собой заранее определенное значение, которое является показателем состояния без заболевания, например, значение, ожидаемое у здорового контрольного субъекта. Обычно нормальное контрольное значение выражают как диапазон («от X до Y»), верхний предел («не более X») или нижний предел («не менее X»). Субъект, имеющий измеренное значение в пределах нормального контрольного значения для конкретного биомаркера, обычно описывается как «в пределах нормы» для данного биомаркера. Нормальный эталонный стандарт или уровень может представлять собой значение или количество, полученное у нормального субъекта, не имеющего заболевания или расстройства (например, рака); у субъекта, которого лечили соединением согласно настоящему изобретению. В предпочтительных вариантах реализации эталонный образец, стандарт или уровень соответствует исследуемому образцу субъекта по меньшей мере по одному из следующих критериев: возраст, масса, пол, стадия заболевания и общее состояние здоровья. В качестве эталона также можно использовать стандартную кривую уровней очищенного белка или РНК, например, любых, описанных в данном документе, в пределах нормального эталонного диапазона.

В данном контексте термин «субъект» относится к любому организму, в который может быть введена композиция согласно данному изобретению, например, в экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целях. Типичные субъекты включают любое животное (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы, отличные от человека, и люди). Субъекты могут быть больны или нуждаться в лечении, требовать лечения, принимать лечение, принимать лечение в будущем или представлять собой человека или животное под наблюдением квалифицированного специалиста по лечению конкретного заболевания или патологического состояния.

В данном контексте термин «лечить», «подверженный лечению» или «лечение» означает терапевтическое лечение или любые меры, целью которых является замедление (ослабление) нежелательного физиологического состояния, расстройства или заболевания или достижение

преимущественных или требуемых клинических результатов. Преимущественные или требуемые клинические результаты включают, но не ограничиваясь ими, облегчение симптомов; уменьшение тяжести патологического состояния, расстройства или заболевания; стабилизацию (т.е. не усугубление) статуса патологического состояния, расстройства или заболевания; отсрочку возникновения или замедление прогрессирования патологического состояния, расстройства или заболевания; улучшение статуса или ремиссию патологического состояния, расстройства или заболевания (частичное или полное); улучшение по меньшей мере одного измеримого физического параметра, не обязательно заметного для пациента; или улучшение или облегчение патологического состояния, расстройства или заболевания. Лечение включает получение клинически значимого ответа без чрезмерного уровня побочных эффектов. Лечение также включает увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть использованы для «профилактического лечения» или «предупреждения» расстройства, например, у субъекта с повышенным риском развития расстройства.

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

Подробное описание одного или более вариантов реализации данного изобретения изложено далее в следующем описании. Другие признаки, объекты и преимущества данного изобретения станут понятны из данного описания и из формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

Настоящее описание относится к соединениям, пригодным для снижения уровня и/или активности BRG1 и/или BRM. Указанные соединения могут быть использованы для модулирования активности комплекса BAF, например, для лечения расстройства, связанного с BAF, такого как рак. Иллюстративные соединения, описанные в данном документе, включают соединения, имеющие структуру, соответствующую **формуле I**:

A-L-B

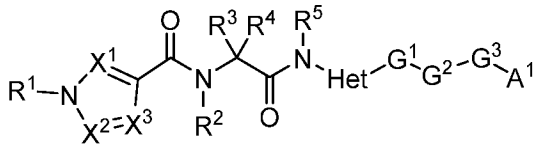
Формула I,

где

L представляет собой линкер;

B представляет собой деградационный фрагмент; и

A имеет структуру **Формулы II**:



Формула II,

где

X^1 представляет собой N или CH;

X^2 и X^3 независимо представляют собой N, CH или $C(CH_3)$;

R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 ацил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или $–SO_2R^6$;

каждый из R^2 и R^5 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^3 представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или связь между A и линкером;

R^4 представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или $–NR^7R^8$;

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

Het представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарилен;

G^1 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен;

G^2 отсутствует, представляет собой -O-, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_6 алкенилен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил C_1-C_6 алкилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил C_1-C_6 алкилен;

G^3 отсутствует, представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен, необязательно замещенный C_6-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен; и

A^1 представляет собой H или связь между A и линкером,

при условии, что **формула II** содержит одну и только одну связь между A и линкером,

или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, и A^1 представляет собой связь между A и линкером. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой связь между A и линкером, и A^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой любое из соединений 1-297 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой любое из соединений 1-169 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

Другие варианты реализации, а также иллюстративные способы синтеза для получения указанных соединений описаны в данном документе.

Фармацевтические применения

Соединения, описанные в настоящем документе, пригодны для способов согласно настоящему изобретению и, не ограничиваясь теорией, предположительно проявляют свою способность модулировать уровень, статус и/или активность комплекса BAF, т.е. посредством снижения уровня и/или активности белков BRG1 и/или BRM в клетке млекопитающего.

Расстройства, связанные с комплексом BAF, включают, но не ограничиваясь ими, расстройства, связанные с мутацией с потерей функции BRG1 и/или BRM.

Один аспект настоящего изобретения относится к способам лечения расстройств, связанных с мутациями с потерей функции BRG1 и/или BRM, таких как рак (например, немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак с неизвестной первичной локализацией, глиома, рак молочной железы, меланома, немеланомный рак кожи, эндометриальный рак или рак полового члена), у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение вводят в таком количестве и в течение такого времени, которые эффективны для достижения одного или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более) из: (a) уменьшение размера опухоли, (b) снижение скорости роста опухоли, (c) увеличение гибели опухолевых клеток, (d) снижение прогрессирования опухоли, (e) уменьшение количества метастазов, (f) уменьшение скорости метастаза, (g) уменьшение рецидива опухоли, (h) увеличение выживаемости субъекта и (i) увеличение выживаемости субъекта без прогрессирования.

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

Лечение рака может дополнительно приводить к уменьшению количества опухолей. Например, после лечения количество опухолей уменьшается на 5% или более (например, на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более) по сравнению с их количеством до лечения. Количество опухолей может быть измерено любыми воспроизводимыми способами измерения, например, количество опухолей может быть измерено подсчетом опухолей, видимых невооруженным глазом или при определенном увеличении (например, 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x).

Лечение рака может приводить к уменьшению количества метастатических узелков в других тканях или органах, удаленных от первичного очага опухоли. Например, после лечения количество метастатических узелков уменьшается на 5% или более (например, на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более) по сравнению с их количеством до лечения. Количество метастатических узелков может быть измерено любыми воспроизводимыми способами измерения. Например, количество метастатических узелков может быть измерено подсчетом метастатических узелков, видимых невооруженным глазом или при определенном увеличении (например, 2x, 10x или 50x).

Лечение рака может приводить к увеличению среднего времени выживаемости в группе субъектов, проходивших лечение в соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с группой субъектов без лечения. Например, среднее время выживаемости увеличивается более чем на 30 дней (более чем на 60 дней, 90 дней или 120 дней). Увеличение среднего времени выживаемости в группе может быть измерено любыми воспроизводимыми способами. Увеличение среднего времени выживаемости в группе может быть измерено, например, расчетом средней продолжительности выживания в группе после начала лечения с применением соединения согласно настоящему изобретению. Увеличение среднего времени выживаемости в группе также может быть измерено, например, расчетом средней продолжительности выживания в группе после

завершения первого цикла лечения с применением фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Лечение рака также может приводить к уменьшению показателя смертности в группе субъектов, проходивших лечение, по сравнению с группой без лечения. Например, показатель смертности снижается более чем на 2% (например, более чем на 5%, 10% или 25%). Уменьшение показателя смертности в группе субъектов, проходивших лечение, может быть измерено любыми воспроизводимыми способами, например, расчетом среднего количества летальных исходов, связанных с заболеванием, в группе в единицу времени после начала лечения с применением фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению. Уменьшение показателя смертности в группе также может быть измерено, например, расчетом среднего количества летальных исходов, связанных с заболеванием, в группе в единицу времени после завершения первого цикла лечения с применением фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Примеры видов рака, которые можно лечить согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь ими, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, глиому, рак молочной железы, меланому, немеланомный рак кожи, эндомлетриальный рак, рак пищевода и желудка, рак поджелудочной железы, рак печени и желчевыводящих путей, саркому мягких тканей, рак яичника, рак головы и шеи, почечно-клеточную карциному, рак кости, неходжкинскую лимфому, рак предстательной железы, эмбриональную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак слюнной железы, желудочно-кишечную нейроэндокринную опухоль, саркому матки, желудочно-кишечную стромальную опухоль, рак ЦНС, тимусную опухоль, адренокортикальную карциному, рак аппендикса, рак тонкого кишечника и рак полового члена.

Комбинированные лекарственные формы и их применения

Соединения согласно настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более терапевтическими агентами. В частности, терапевтический агент может представлять собой агент, обеспечивающий лечение или профилактическое лечение любого рака, описанного в настоящем документе.

Комбинированные терапии

Соединение согласно настоящему изобретению может быть использовано отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, например, с другими агентами, которые обеспечивают лечение рака или симптомов, связанных с ним, или в комбинации с другими типами лечения рака. При комбинированном лечении дозы одного или более терапевтических соединений могут быть снижены относительно стандартных доз при введении по отдельности. Например, дозы могут быть определены эмпирически на основании комбинаций и перестановок лекарственных средств или могут быть выведены с помощью изоболографического анализа (например, Black et al., Neurology 65:S3-S6, 2005). В таком случае дозы указанных соединений при их комбинировании должны обеспечивать терапевтический эффект.

В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент (например, цитотоксический агент или другое химическое

соединение, подходящее для лечения рака). Они включают алкилирующие агенты, антиметаболиты, аналоги фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и родственные ингибиторы, алкалоиды барвинка, эпиподофиллотоксины, антибиотики, L-аспарагиназу, ингибиторы топоизомеразы, интерфероны, координационные комплексы платины, антрацендион-замещенную мочевину, производные метилгидразина, адренокортикальные супрессивные препараты, адренокортикостероиды, прогестины, эстрогены, антиэстрогены, андрогены, антиандрогены и аналоги гонадотропин-высвобождающего гормона. Также включен 5-фторурацил (5-FU), лейковорин (LV), иринотекан, оксалиплатин, капецитабин, паклитаксел и доцетаксел. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метилмеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилолмеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (особенно криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, гидрохлорид мехлоретаминоксида, мелфалан, новембицин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как ендииновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма II и калихеамицин омега II (см., например, Agnew, Chem. Intl. Ed Engl. 33:183-186 (1994)); динемицин, включая динемицин A; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарзиносиатин и родственные хромопротеиновые хромофоры ендииновых антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-1-норлейцин, Adriamycin® (доксорубицин, включая морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин C, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолона, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; ингибиторы коры надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; агенты для восполнения фолиевой кислоты, такие как фолиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминолевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; майтанзиноиды,

такие как майтансин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лосоксантрон; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Юджин, штат Орегон); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин T-2, верракурин A, роридин A и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, паклитаксел Taxol® (Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, штат Нью-Джерси), не содержащий кремофор ABraxane™, альбуминовые нанокомпозиции паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Шаумберг, штат Иллинойс) и доксеткасел Taxotere® (Rhone-Poulenc Rorer, Антонии, Франция); хлорамбуцил; гемцитабин Gemzar®; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; координационные комплексы платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин Navelbine®; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; иринотекан (например, CPT-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых веществ из вышеперечисленных. Два или более химиотерапевтических агентов можно использовать в коктейле для введения в комбинации с первым терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе. Подходящие схемы введения комбинированной терапии известны в данной области техники и описаны, например, в публикациях Saltz et al. (1999) Proc ASCO 18:233a, и Douillard et al. (2000) Lancet 355:1041-7.

В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой терапевтический агент, который является биологическим агентом, таким как цитокин (например, интерферон или интерлейкин (например, IL-2)), используемый для лечения рака. В некоторых вариантах реализации биологический агент представляет собой антиангиогенный агент, такой как анти-VEGF агент, например, бевацизумаб (Avastin®). В некоторых вариантах реализации биологический агент представляет собой биологический агент на основе иммуноглобулина, например, моноклональное антитело (например, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, Fc-слитый белок или его функциональный фрагмент), которое является агонистом мишени для стимуляции противоракового ответа или антагонистом антигена, важного для рака. Такие агенты включают ритуксан; даклизумаб; базиликсимаб; паливизумаб; инфликсимаб; трастузумаб; гемтузумаб озогамицин; алемтузумаб; ибритумомаб тиуксетан; адалимумаб; омализумаб; тоситумомаб-I-131; эфализумаб; цетуксимаб; бевацизумаб; натализумаб; тоцилизумаб; панитумумаб; ранибизумаб; экулизумаб; цертолизумаб пэгол; голимумаб; канакинумаб; устекинумаб; офатумумаб; деносумаб; мотавизумаб; раксибакумаб; белимумаб; ипилимумаб; бретуксимаб ведотин; пертузумаб; адо-трастузумаб эмтанзин; и обинутузумаб. Также включены конъюгаты антитело-лекарственный агент.

Второй агент может представлять собой терапевтический агент, которым является немедикаментозное лечение. Например, второй терапевтический агент представляет собой лучевую терапию, криотерапию, гипертермию и/или хирургическое удаление опухолевой ткани.

Второй агент может представлять собой ингибитор контрольной точки. В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибирующее антитело (например,

моноспецифическое антитело, такое как моноклональное антитело). Антитело может быть, например, гуманизированным или полностью человеческим. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой слитый белок, например, белок, слитый с Fc-рецептором. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой агент, такой как антитело, который взаимодействует с белком контрольной точки. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой агент, такой как антитело, который взаимодействует с лигандом белка контрольной точки. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) CTLA-4 (например, анти-CTLA4 антитело, такое как ипилимумаб или тремелимумаб). В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор PD-1 (например, ниволумаб; пембролизумаб; пидилизумаб). В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) PDL1 (например, атезолизумаб; дурвалумаб; авелумаб; BMS 936559). В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело, или Fc-слитый, или низкомолекулярный ингибитор) PDL2 (например, слитый белок PDL2/Ig, такой как AMP 224). В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) лигандов семейства B7-H3 (например, эноблитузумаб), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK1, CHK2, A2aR, B-7 или их комбинации.

В любых вариантах реализации комбинаций, описанных в настоящем документе, первый и второй терапевтические агенты вводят одновременно или последовательно, в любом порядке. Первый терапевтический агент можно вводить сразу, в пределах до 1 часа, до 2 часов, до 3 часов, до 4 часов, до 5 часов, до 6 часов, до 7 часов, до 8 часов, до 9 часов, до 10 часов, до 11 часов, до 12 часов, до 13 часов, до 14 часов, до 16 часов, до 17 часов, до 18 часов, до 19 часов, до 20 часов, до 21 часа, до 22 часов, до 23 часов, до 24 часов или до 1-7, 1-14, 1-21 или 1-30 дней до или после второго терапевтического агента.

Фармацевтические композиции

Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно составляют в фармацевтические композиции для введения млекопитающему, предпочтительно человеку, в биологически совместимой форме, подходящей для введения in vivo. Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению в смеси с подходящим разбавителем, носителем или вспомогательным веществом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в форме свободного основания, в форме солей, сольватов и пролекарств. В объем настоящего изобретения входят все формы. В соответствии со способами настоящего изобретения, описанные соединения или их соли, сольваты или пролекарства можно вводить пациенту в различных формах, в зависимости от выбранного способа введения, как понятно специалистам в данной области техники. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить, например, посредством перорального,

парентерального, трансбуккального, сублингвального, назального, ректального введения, с помощью пластыря, помпы или трансдермального введения, и фармацевтические композиции составляют соответствующим образом. Парентеральное введение включает внутривенный, интраперитонеальный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может быть непрерывной инфузией в течение выбранного периода времени.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть введено перорально, например, с инертным разбавителем или с усваиваемым съедобным носителем, или может быть заключено в твердые или мягкие желатиновые капсулы, или может быть спрессовано в таблетки, или может быть введено непосредственно с пищей рациона. Для перорального терапевтического введения соединение согласно настоящему изобретению может быть смешано со вспомогательным веществом и использовано в форме таблеток для проглатывания, трансбуккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов и облаток. Соединение согласно настоящему изобретению также можно вводить парентерально. Растворы соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в воде в соответствующей смеси с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях, со спиртом или без спирта, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения такие препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Обычные способы и ингредиенты для выбора и получения подходящих лекарственных форм описаны, например, в публикации Remington, Pharmaceutical Sciences (2003, 20е изд.) и в Фармакопее США: Национальный формуляр (USP 24 NF19), опубликованном в 1999 году. Фармацевтические формы, подходящие для инъекций, обычно включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для получения стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением. Во всех случаях такая форма должна быть стерильной и должна быть настолько жидкой, чтобы ее можно было без труда вводить через шприц. Композиции для назального введения могут быть для удобства составлены в форме аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные лекарственные формы обычно содержат раствор или тонкую суспензию активного вещества в физиологически приемлемом водном или неводном растворителе, и обычно они представлены в разовом или многодозовом количестве в стерильной форме в герметичном контейнере, который может принимать форму картриджа или сменного баллончика для применения с распылительным устройством. Альтернативно, герметичный контейнер может представлять собой цельное диспергирующее устройство, такое как назальный ингалятор разовой дозы, или аэрозольный распылитель, оснащенный дозирующим клапаном, который предназначен для утилизации после применения. Если лекарственная форма включает аэрозольный распылитель, он может содержать газ-вытеснитель, который может представлять собой газ под давлением, такой как сжатый воздух или органический газ-вытеснитель, такой как фторхлоруглеводород. Аэрозольные лекарственные формы также могут принимать форму помпы-распылителя. Композиции, подходящие для трансбуккального или сублингвального введения, включают таблетки, пастилки для рассасывания и пастилки, в которых активный ингредиент смешан с носителем, таким как сахар, гуммиарабик, трагакант, желатин и глицерин. Композиции для ректального введения обычно представлены в форме суппозиториев, содержащих обычную

основу для суппозиториев, такую как масло какао. Соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить интратуморально, например, в форме интратуморальной инъекции. Интратуморальная инъекция представляет собой инъекцию непосредственно в сосудистую сеть опухоли и специально предусмотрена для дискретных, солидных, доступных опухолей. Также может быть уместно локальное, зональное или системное введение. Соединение, описанное в настоящем документе, может быть преимущественно приведено в контакт посредством введения инъекции или нескольких инъекций в опухоль, например, с интервалами приблизительно 1 см. В случае хирургического вмешательства, настоящее изобретение может быть использовано до операции, например, чтобы неоперабельная опухоль стала доступной для резекции. Также можно использовать непрерывное введение в соответствующих случаях, например, посредством имплантации катетера в опухоль или в сосудистую сеть опухоли.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить животному, например, человеку, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, как описано в настоящем документе, относительное содержание которых определяется растворимостью и химической природой соединения, выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практикой.

Дозы

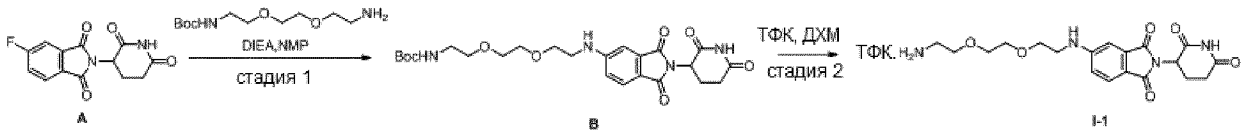
Доза соединений согласно настоящему изобретению и/или композиций, содержащих соединение согласно настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от многих факторов, таких как фармакодинамические свойства соединения; способ введения; возраст, состояние здоровья и масса реципиента; природа и тяжесть симптомов; частота лечения и тип сопутствующего лечения, при его наличии; а также скорость выведения соединения из организма животного, подлежащего лечению. Специалисты в данной области техники могут определить подходящую дозу на основании вышеуказанных факторов. Соединения согласно настоящему изобретению можно первоначально вводить в подходящей дозе, которую можно корректировать по мере необходимости, в зависимости от клинического ответа. В целом, удовлетворительные результаты могут быть получены при введении человеку соединений согласно настоящему изобретению в суточной дозе, например, от 0,05 мг до 3000 мг (при измерении в твердой форме). Диапазоны доз включают, например, от 10 до 1000 мг (например, 50-800 мг). В некоторых вариантах реализации вводят 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг предложенного соединения.

Альтернативно, размер дозы может быть рассчитан на основании массы тела пациента. Например, доза соединения или его фармацевтической композиции, введенной пациенту, может варьироваться от 0,1 до 100 мг/кг.

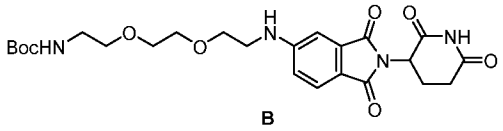
ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез соединений согласно настоящему изобретению

Получение трифторацетата трет-бутил-N-[2-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]амино]этокси)этокси]этил]карбамата (I-1)

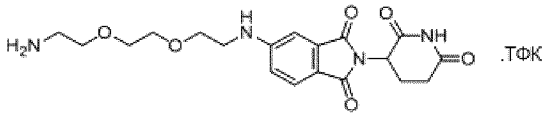


*Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]амино]этокси)этокси]этил]карбамата (**B**)*



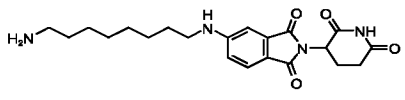
К перемешанной смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (**A**, 3,00 г, 10,861 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]карбамата (4,05 г, 16,291 ммоль, 1,50 экв.) в NMP (30 мл) добавляли DIEA (4,21 г, 32,58 ммоль, 3,00 экв.) при 90 °C. Через 3 часа в полученную смесь добавляли воду (100 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 0% до 50%; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **B** (1,18 г, 19,94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 505.

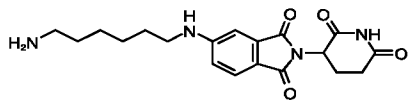
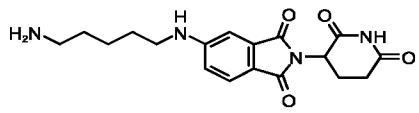
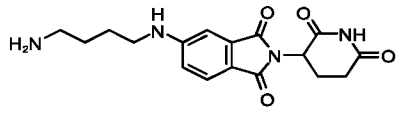
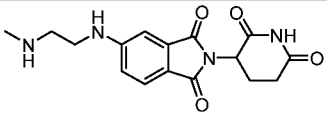
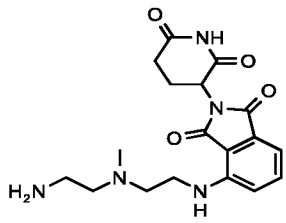
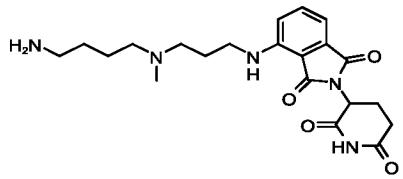
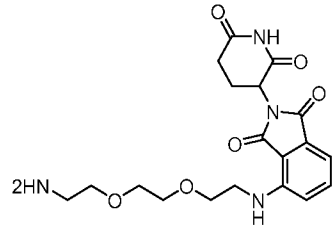
*Стадия 2: Получение трифторацетата 5-([2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (**I-1**)*

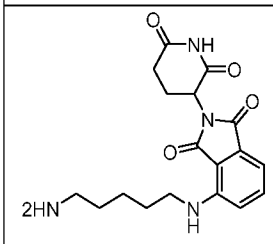


К перемешанной смеси соединения **B** (1,18 г, 0,002 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (6,00 мл) добавляли ТФК (2,00 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. В результате получали соединение **I-1** (1,08 г, 89%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,38 (д, 1H, муравьиная кислота), 7,57 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,91 (дд, 1H), 5,04 (дд, 1H), 3,58 (тт, 8H), 3,37 (к, 2H), 2,95 – 2,81 (м, 3H), 2,63 – 2,51 (м, 2H), 2,00 (ддк, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 405,17.

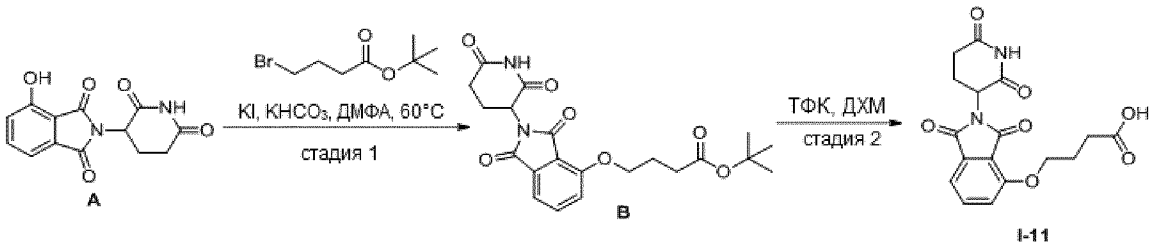
Таблица 2. Следующие промежуточные соединения получали таким же образом, как описано для получения промежуточного соединения **I-1**.

Структура	№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$
	I-2	5-((8-аминооктил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	401,15

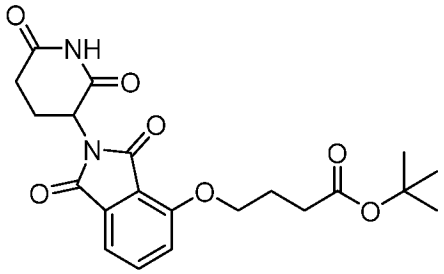
Структура	№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$
	I-3	5-((6-аминогексил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	373,3
	I-4	5-((5-аминопентил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	359,15
	I-5	5-((4-аминобутил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	345,15
	I-6	2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[2-(метиламино)этил]амино]изоиндол-1,3-дион	331
	I-7	4-([2-[(2-аминоэтил)(метил)амино]этил]амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	374,15
	I-8	4-((3-((4-аминобутил)(метил)амино)пропил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	416,25
	I-9	4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	405,4

Структура	№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$
	I-10	4-((5-аминопентил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	359,4

Получение 4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси]бутановой кислоты (I-11)



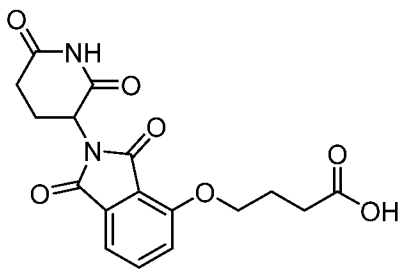
*Стадия 1: Получение трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]бутаноата (**B**)*



B

К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-диона (**A**, 2,00 г, 7,293 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-бромбутаноата (1,95 г, 8,752 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (10,00 мл) добавляли KI (0,12 г, 0,729 ммоль, 0,1 экв.) и $KHCO_3$ (1,10 г, 10,940 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали полученный раствор при 60 °C в течение 5 часов. Полученную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл x 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на C18, градиент элюирования от 0 до 32% ACN в воде, с получением соединения **B** (1,5 г, 49,39%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 417.

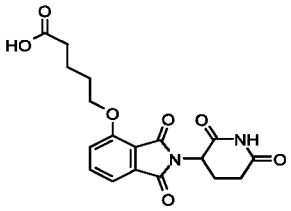
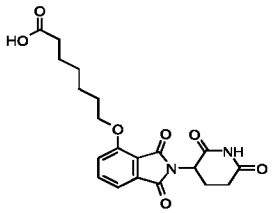
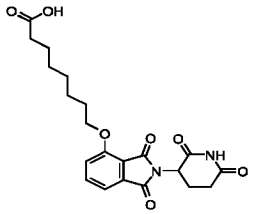
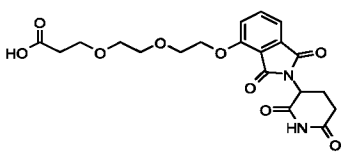
*Стадия 2: Получение 4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси]бутановой кислоты (**I-11**)*

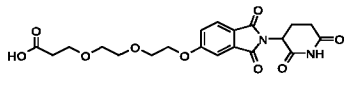


I-11

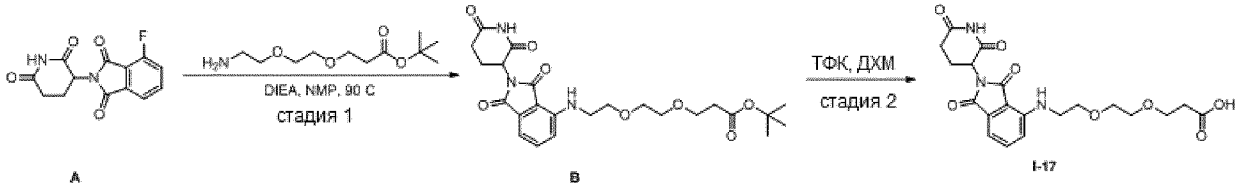
К перемешанному раствору соединения **B** (450 мг, 1,081 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (1 мл). Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при 25 °C, затем концентрировали. В результате получали 360 мг (92,46%) соединения ***I-11*** в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,79 (т, J = 8,4, 7,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,12 (дд, J = 12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,95 – 2,66 (м, 3H), 2,60 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,25 – 2,18 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 361,10.

Таблица 3. Следующие промежуточные соединения получали таким же образом, как описано для получения промежуточного соединения *I-11*.

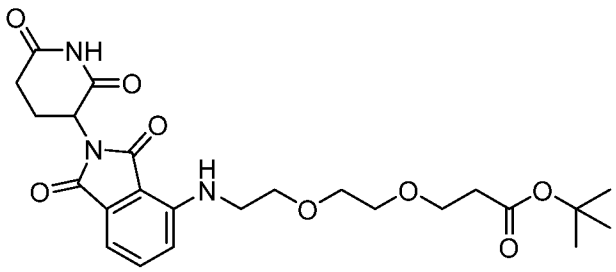
Структура	**№**	**Название**	**ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$**
	I-12	5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пентановая кислота	375,1
	I-13	7-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)гептановая кислота	403,1
	I-14	8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)октановая кислота	417,15
	I-15	3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)этокси)этокси)пропановая кислота	435,25

Структура	№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$
	I-16	3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)пропановая кислота	435,2

Получение 3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)пропановой кислоты (I-17)



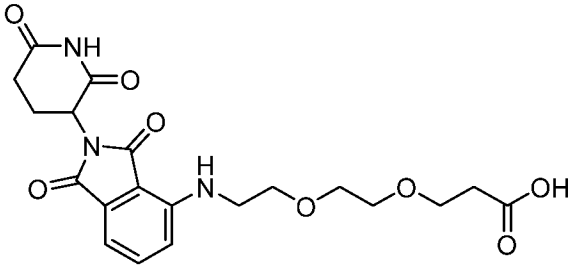
*Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)пропаноата (**B**)*



B

К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (**A**, 1,00 г, 3,620 ммоль, 1,00 экв.) в NMP (10,00 мл) добавляли трет-бутил-3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропаноат (929,10 мг, 3,982 ммоль, 1,10 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение ночи при 90 °C. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (30 мл). Полученный раствор промывали водой (10 мл x 5) и затем насыщенным солевым раствором (20 мл). Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (от 5:1 до 1:1), с получением соединения **B** (1,14 г, 64,33%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 490.

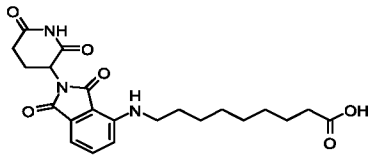
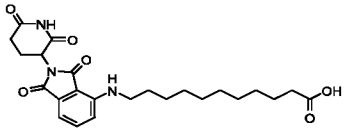
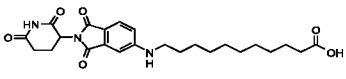
*Стадия 2: Получение 3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)пропановой кислоты (**I-17**)*

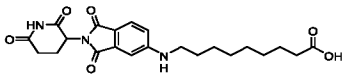
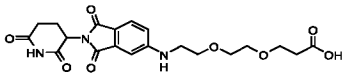


I-17

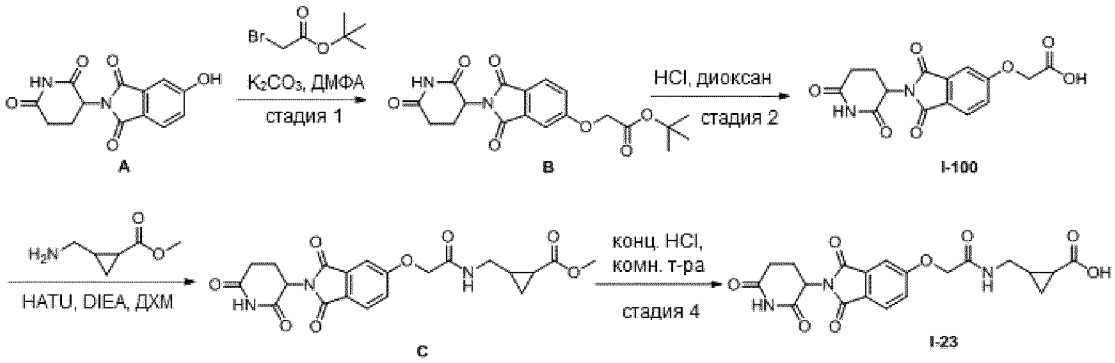
К перемешанному раствору соединения **B** (1,14 г, 2,329 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) по каплям добавляли ТФК (0,52 мл, 4,551 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течении 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: сферическая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 0% до 100% за 50 мин; 70 мл/мин; детектор: УФ 254 нм, с получением соединения ***I-17*** (896 мг, 70,28%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,15 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 7,63 – 7,55 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,61 (т, 1H), 5,06 (дд, 1H), 3,65 – 3,44 (м, 8H), 2,87 (д, 1H), 2,59 (д, 2H), 2,43 (т, 2H), 2,04 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 434,15.

Таблица 4. Следующие промежуточные соединения получали таким же образом, как описано для получения промежуточного соединения **I-17**.

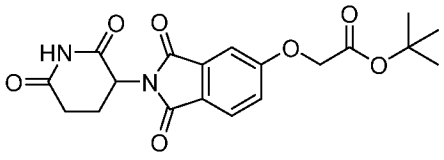
Структура	**№**	**Название**	**ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$**
	I-18	9-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]амино]нонановая кислота	430,19
	I-19	11-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)ундекановая кислота	458,3
	I-20	11-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)ундекановая кислота	458,4

Структура	№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$
	I-21	9-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)нонановая кислота	430,2
	I-22	3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этокси)этокси)пропановая кислота	434,2

Получение 2-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамидо)метил]циклопропан-1-карбоновой кислоты (I-23)



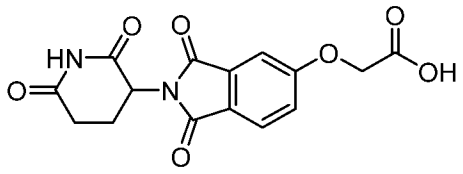
*Стадия 1: Получение трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетата (**B**)*



B

К перемешанному раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (**A**, 5,50 г, 20,056 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-2-бромацетата (3,91 г, 20,056 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (15,00 мл) по каплям добавляли K2CO3 (8,32 г, 60,168 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь промывали 3 x 200 мл EtOAc. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **B** (3,2 г, 45,19%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 389.

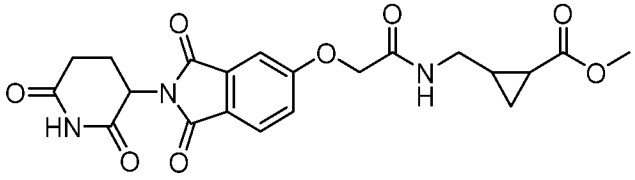
*Стадия 2: Получение [[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]уксусной кислоты (**I-100**)*



I-100

Раствор соединения **B** (3,20 г, 8,239 ммоль, 1,00 экв.) и сухого HCl в 1,4-диоксане (15,00 мл, 493,678 ммоль, 59,92 экв.) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. В результате получали соединение **I-100** (1,12 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 289.

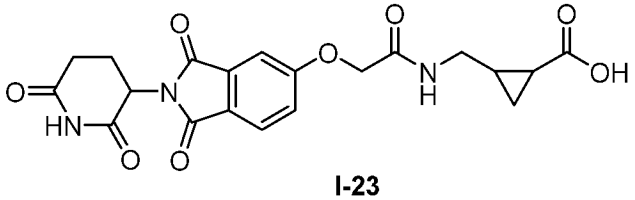
*Стадия 3: Получение метил-2-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамидо)метил]циклопропан-1-карбоксилата (**C**)*



C

К перемешанному раствору соединения **I-100** (670,00 мг, 2,016 ммоль, 1,00 экв.) и метил-2-(аминометил)циклопропан-1- карбоксилата (260,44 мг, 2,016 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (15,00 мл) добавляли HATU (1150,07 мг, 3,025 ммоль, 1,50 экв.) и затем по каплям добавляли DIEA (781,84 мг, 6,049 ммоль, 3,00 экв.) в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **C** (778,6 мг, 78,37%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 444.

*Стадия 4: Получение 2-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамидо)метил]циклопропан-1-карбоновой кислоты (**I-23**)*

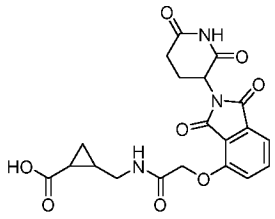


I-23

Смесь соединения **C** (763,90 мг, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (5,00 мл) и сухого HCl в 1,4-диоксане (4 M, 5,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **I-23** (338,2 мг) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,17

(с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,33 (т, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,39 (дд, 1H), 5,13 (дд, 1H), 4,74 (с, 2H), 2,96 – 2,83 (м, 1H), 2,65 – 2,52 (м, 1H), 2,08 (с, 4H), 1,66 (тд, 1H), 1,48 (г, 1H), 1,02 (тд, 1H), 0,85 (дт, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 430,05.

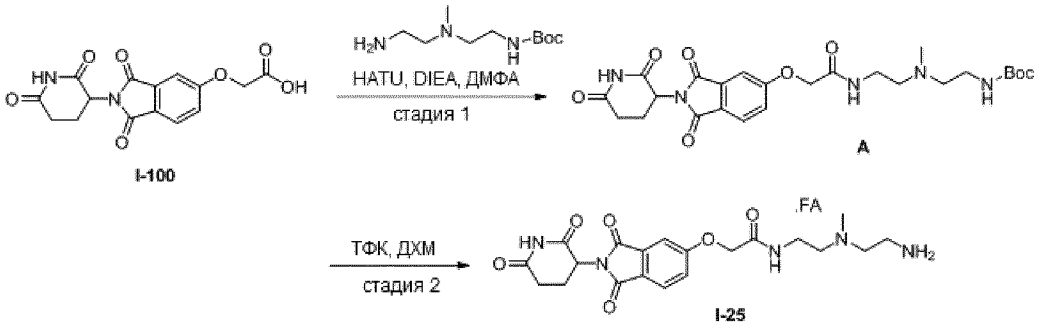
Получение метил-2-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамидо)метил]циклопропан-1-карбоновой кислоты (I-24)



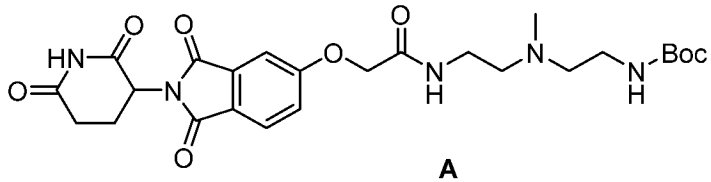
I-24

Соединение **I-24** (423 мг, 35,74%) получали в виде белого твердого вещества таким же образом, как описано для получения промежуточного соединения **I-23.** ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,16 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 5,17 – 5,07 (м, 1H), 4,80 (с, 2H), 2,60 (д, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,70 – 1,60 (м, 1H), 1,47 (д, 1H), 1,03 (д, 1H), 0,84 (д, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 430,12.

Получение N-[2-[(2-аминоэтил)(метил)амино]этил]- 2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамида (I-25)



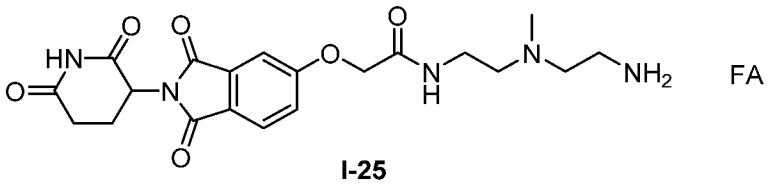
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-(2-[[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамидо)этил](метил)амино]этил)карбамата (A)



A

К перемешанному раствору соединения **I-100** (963,50 мг, 2,900 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-[2-[(2-аминоэтил)(метил)амино]этил]карбамата (945,24 мг, 4,350 ммоль, 1,50 экв.) в ДХМ добавляли HATU (1,65 г, 4,350 ммоль, 1,50 экв.), затем по каплям добавляли DIEA (1,12 г, 8,699 ммоль, 3,00 экв.) при 25 °C за 2 часа. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1), с получением соединения **A** (898,6 мг, 58,30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 532.

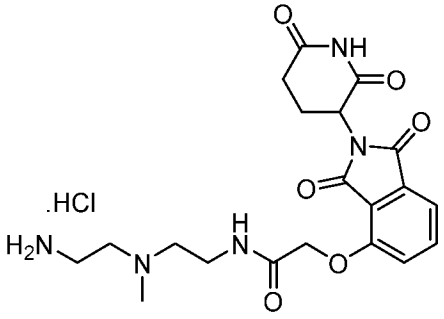
*Стадия 2: Получение формиата N-[2-[(2-аминоэтил)(метил)амино]этил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамида (**I-25**)*



I-25

К перемешанной смеси соединения **B** (309,00 мг, 0,581 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4,00 мл, 62,920 ммоль, 108,24 экв.) добавляли ТФК (1,00 мл, 13,463 ммоль, 23,16 экв.). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении, затем очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 35 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **I-25** (268 мг, 93,71%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 7,88 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,46 (дд, 1H), 5,14 (дд, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,75 (т, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,46 (к, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,90 - 2,64 (м, 3H), 2,22 – 2,07 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 432,20.

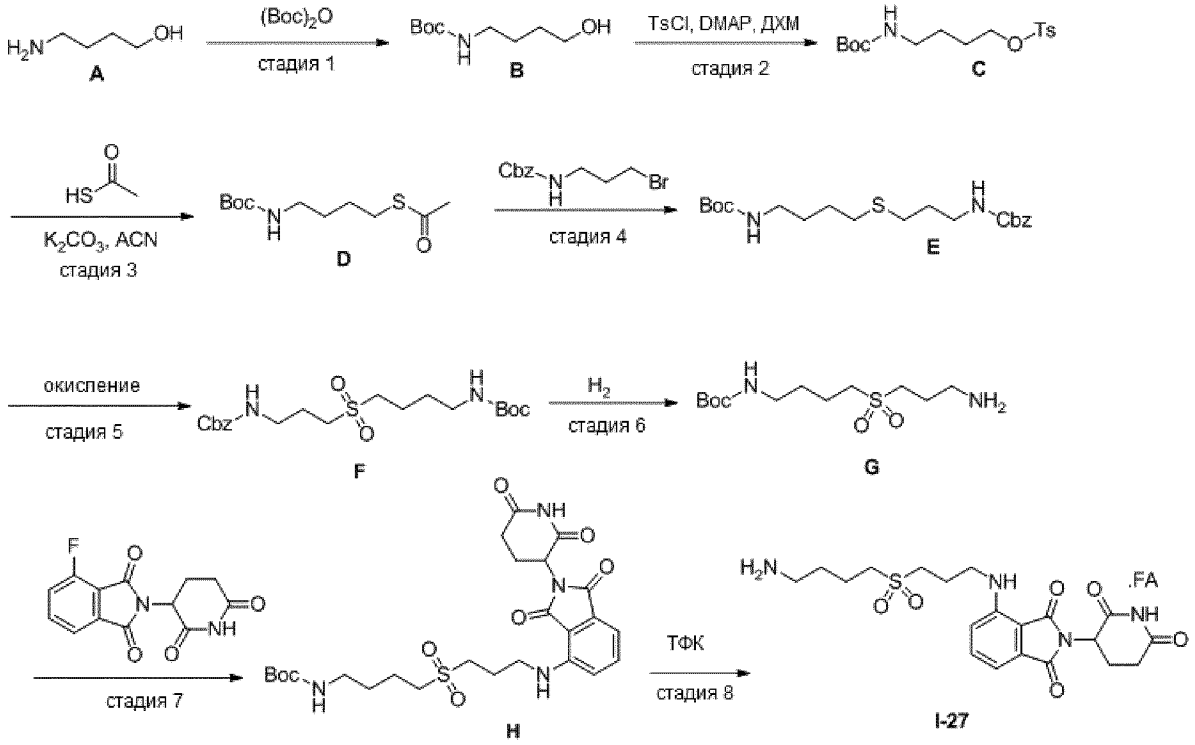
Получение N-[2-[(2-аминоэтил)(метил)амино]этил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси]ацетамида (I-26)



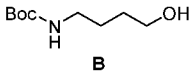
I-26

Соединение **I-26** (200 мг, 41,07%) в виде желтого твердого вещества получали таким же образом, как описано для получения соединения **I-25.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,13 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 8,50 – 8,42 (м, 4H), 7,85 – 7,77 (м, 1H), 7,49 (дд, 2H), 5,12 (дд, 1H), 4,90 (с, 2H), 3,65 – 3,43 (м, 7H), 2,90 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,65 – 2,51 (м, 2H), 2,04 (дтт, 1H), 1,33 – 1,19 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 432,18.

Получение формиата 4-[[3-(4-аминобутансульфонил)пропил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-27)



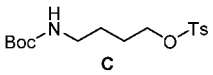
*Стадия 1: Получение трет-бутил-N-(4-гидроксибутил)карбамата (**B**)*



B

Ди-трет-бутилдикарбонат (52,89 г, 242,321 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к перемешанному раствору 4-аминобутан-1-ола (**A**, 14,40 г, 161,547 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (160,00 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали раствор досуха и очищали маслянистый остаток колоночной флэш-хроматографией (40-60% EtOAc-гексан) с получением бесцветного маслянистого вещества, которое при стоянии затвердевало до белого твердого вещества (**B**, 30,58 г,100,02%); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 190.

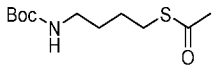
*Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[4-[(4-метилбензолсульфонил)окси]бутил]карбамата (**C**)*



C

К перемешанному раствору соединения **B** (30,58 г, 161,581 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (400,00 мл) добавляли DMAP (2,96 г, 24,237 ммоль, 0,15 экв.), ТЭА (40,88 г, 403,952 ммоль, 2,5 экв.) и п-толуолсульфонилхлорид (46,21 г, 242,371 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 0 °C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 5 часов. Концентрировали смесь и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ТГФ (1:1), с получением соединения **C** (45,6 г, 82,17%) в виде светло-желтого маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 344.

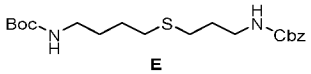
*Стадия 3: Получение трет-бутил-N-[4-(ацетилсульфанил)бутил]карбамата (**D**)*



D

К перемешанному раствору соединения **C** (45,60 г, 132,77 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (300,00 мл) добавляли реагент Шиффа (15,16 г, 199,161 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (55,05 г, 398,323 ммоль, 3 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 12 часов при комнатной температуре, обрабатывали 1 М раствором HCl, затем экстрагировали в ДХМ и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ТГФ (1:1), с получением соединения **D** (28,7 г, 87,39%) в виде светло-желтого маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 248.

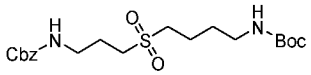
*Стадия 4: Получение бензил-N-[3-([4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил]сульфанил)пропил]карбамата (**E**)*



E

К раствору соединения **D** (3,60 г, 14,554 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (90,00 мл) добавляли бензил-N-(3-бромпропил)карбамат (4,36 г, 16,010 ммоль, 1,1 экв.) и NaOMe (3,15 г, 58,217 ммоль, 4 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 часов. Гасили реакцию водой комнатной температуры и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: NH_4HCO_3 в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **E** (4,122 г, 71,42%) в виде светло-желтого маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 397.

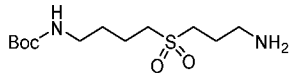
*Стадия 5: Получение бензил-N-(3-[4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутансульфонил]пропил)карбамата (**F**)*



F

К раствору соединения **E** (4,13 г, 10,415 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (60,00 мл) добавляли Oxone® (3,50 г, 20,840 ммоль, 2 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 12 часов. После обработки водой и экстракции ДХМ очищали концентрированный остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: NH_4HCO_3 в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **F** (2 г, 44,81%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 429.

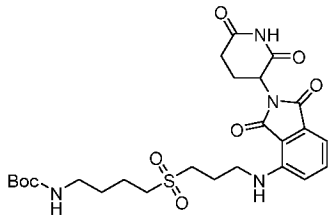
*Стадия 6: Получение трет-бутил-N-[4-(3-аминопропансульфонил)бутил]карбамата (**G**)*



G

К раствору соединения **F** (1,95 г, 4,550 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (30,00 мл) добавляли формиат аммония (573,85 мг, 9,101 ммоль, 2 экв.) и $Pd(OH)_2$ на углероде (6,962 ммоль, 1,53 экв.). Полученную суспензию перемешивали при 60 °C в течение 12 часов при давлении водорода 1 атм. Полученную смесь фильтровали и промывали осадок на фильтре MeOH (3 x 30 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением соединения **G** (1,12 г, неочищенное) в виде черного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 295.

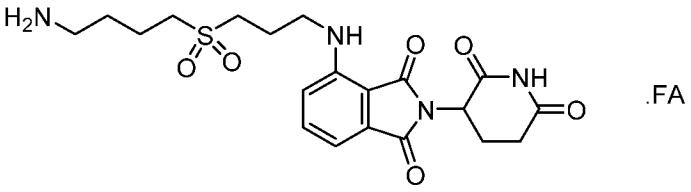
*Стадия 7: Получение трет-бутил-N-[4-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]пропансульфонил)бутил]карбамата (**H**)*



H

К раствору соединения **G** (1,12 г, 3,804 ммоль, 1,00 экв.) в NMP (30,00 мл) добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-дион (1,05 г, 3,804 ммоль, 1 экв.) и DIEA (1,48 г, 11,413 ммоль, 3 экв.). Перемешивали полученный раствор при 90 °C в течение 3 часов в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **H** (970 мг, 46,31%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 551.

*Стадия 8: Получение формиата 4-[[3-(4-аминобутансульфонил)пропил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-27**)*

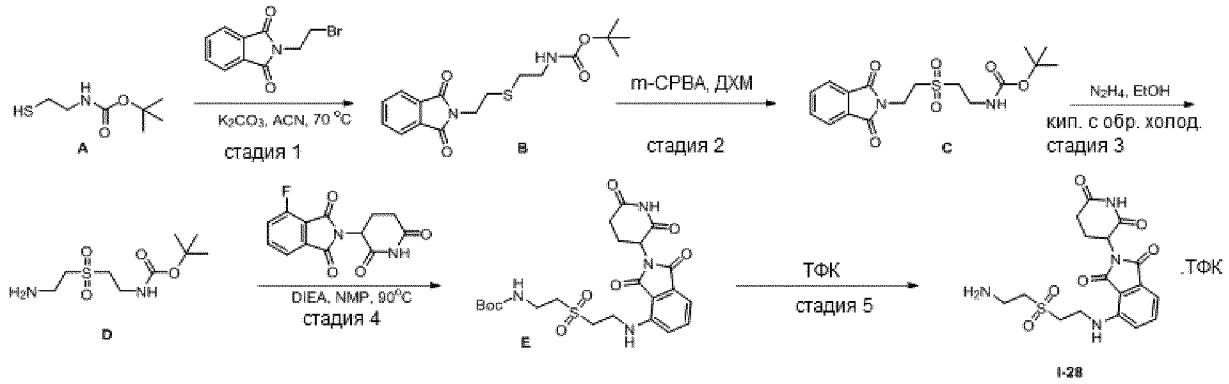


I-27

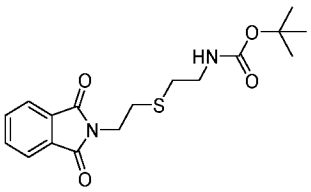
К раствору соединения **H** (970,00 мг, 1,762 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли сухой HCl в 1,4-диоксане (164,559 ммоль, 93,41 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 часов. После концентрирования очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18;

подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 220 нм. В результате получали соединение **I-27** (712 мг, 89,17%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,55 – 8,48 (м, 1H, муравьиная кислота), 7,59 (ддд, 1H), 7,12 (ддд, 2H), 5,08 (дд, 1H), 3,56 (т, 2H), 3,33 – 3,14 (м, 4H), 3,04 – 2,93 (м, 2H), 2,96 – 2,63 (м, 3H), 2,24 – 2,06 (м, 3H), 2,00 – 1,75 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 451,16.

Получение трифторацетата 4-[[2-(2-аминоэтансульфонил)этил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-28)



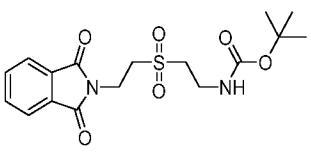
*Стадия 1: Получение трет-бутил-N-(2-[[2-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)этил]сульфанил]этил)карбамата (**B**)*



B

К перемешанной смеси трет-бутил-N-(2-сульфанилэтил)карбамата (**A**, 5,00 г, 28,207 ммоль, 1,00 экв.) и N-(2-бромэтил)фталимида (7,17 г, 0,028 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (10,00 мл) добавляли K_2CO_3 (11,70 г, 0,085 ммоль, 3,00 экв.) при 70 °C в атмосфере азота. Через 5 часов полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 300 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (от 5:1 до 1:1), и получали соединение **B** (8,20 г, 82,96%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 351.

*Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)этансульфонил]этил]карбамата (**C**)*

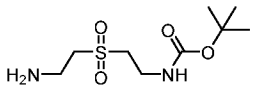


C

К перемешанной смеси соединения **B** (8,20 г, 23,400 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли m-CPBA (12,11 г, 70,199 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере

азота. Гасили реакцию насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (водн.) (100 мл) при комнатной температуре. К полученной смеси добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (водн.) (100 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 x 400 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (от 5:1 до 1:1), с получением соединения **C** (8,40 г, 87,30%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 383.

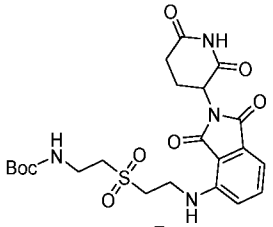
*Стадия 3: Получение трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтансульфонил)этил]карбамата (**D**)*



D

К перемешанной смеси соединения **C** (3,40 г, 8,891 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (100 мл) добавляли гидразингидрат (0,89 г, 17,781 ммоль, 2,00 экв.) при 80 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 80 °C в атмосфере азота. Фильтровали суспензию и промывали осадок на фильтре EtOH (100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением соединения **D** (неочищенное, 1,88 г, 77,94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 253.

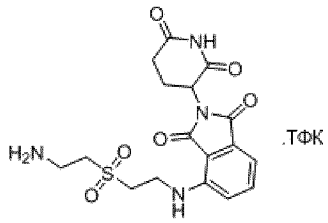
*Стадия 4: Получение N-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этансульфонил)этил]карбамата (**E**)*



E

К смеси соединения **D** (1,88 г, 7,451 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-диона (2,26 г, 8,196 ммоль, 1,10 экв.) в NMP (25,00 мл) по каплям добавляли DIEA (2,89 г, 22,352 ммоль, 3,00 экв.) при 90 °C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 12 часов, затем экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1), с получением соединения **E** (1,58 г, 40,03%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 509.

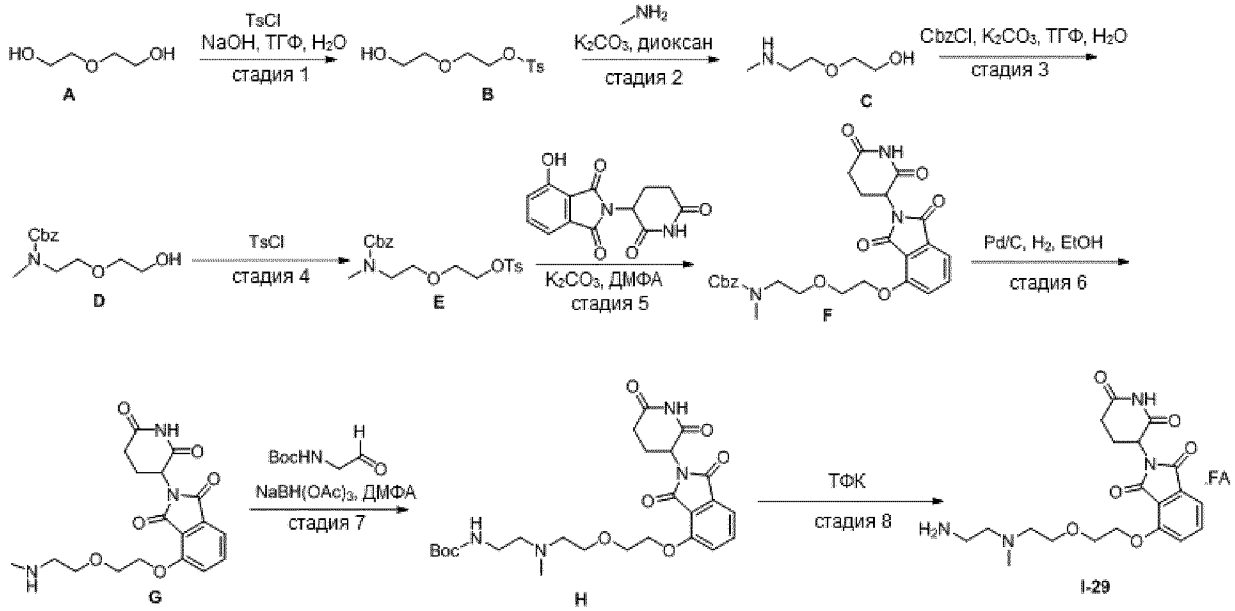
*Стадия 5: Получение трифторацетата 4-[[2-(2-аминоэтансульфонил)этил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-28**)*



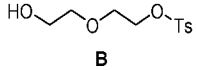
I-28

К перемешанной смеси соединения **E** (1,54 г, 3,028 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли трифторацетальдегид (5,0 мл) при 25 °C в атмосфере азота. Через 1 час концентрировали полученную смесь под вакуумом. В результате получали соединение **I-28** (1,68 г, 122,25%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 7,95 (с, 4H), 7,65 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,84 (т, 1H), 5,07 (дд, 1H), 3,80 (к, 2H), 3,63 (м, 3H), 3,51 (т, 7H), 3,29 (дт, 4H), 2,89 (ддд, 1H), 2,70 (с, 1H), 2,65 – 2,52 (м, 2H), 2,18 (т, 1H), 2,03 (ддд, 1H), 1,96 – 1,84 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 409,11.

Получение формиата 4-(2-[2-[(2-аминоэтил)(метил)амино]этокси]этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-29)



*Стадия 1: Получение 2-[2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]этокси]этанола (**B**)*

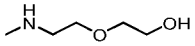


B

Диэтиленгликоль (**A**, 12,72 г, 119,863 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ТГФ (105,00 мл) при 0 °C. В полученный раствор по каплям добавляли NaOH (3,60 г, 89,897 ммоль, 0,75 экв.) в 45 мл воды. После перемешивания в течение 30 минут полученный раствор по каплям добавляли к раствору п-толуолсульфонилхлорида (11,43 г, 59,932 ммоль, 0,5 экв.) в ТГФ (45,00 мл) при 0 °C. После завершения добавления обрабатывали полученный водный раствор 10% HCl, затем экстрагировали дихлорметаном. Промывали органический слой дистиллированной водой и сушили

над MgSO4. После удаления растворителя очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/ТГФ = 1:1 об./об.). Соединение **B** (12,56 г, 40,26%) получали в виде бесцветного маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 261.

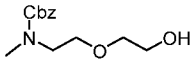
*Стадия 2: Получение 2-[2-(метиламино)этокси]этанола (**C**)*



C

Соединение **B** (12,56 г, 48,252 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (180,00 мл), затем добавляли гидрохлорид метиламина (32,58 г, 482,520 ммоль, 10 экв.). По частям добавляли K_2CO_3 (33,34 г, 241,260 ммоль, 5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 50 °C. Удаляли растворитель при пониженном давлении с получением соединения **C** (10 г, 73,22%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 120.

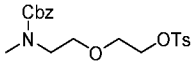
*Стадия 3: Получение бензил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-N-метилкарбамата (**D**)*



D

К раствору соединения **C** (10,00 г, 83,918 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30,00 мл) добавляли бензилхлорформиат (2,29 г, 13,427 ммоль, 0,16 экв.), K_2CO_3 (3,83 г, 27,693 ммоль, 0,33 экв.) и воду (30,00 мл). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов, затем экстрагировали EtOAc (3 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 60 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали полученную жидкость при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: NH_4HCO_3 в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **D** (2,14 г, 17,51%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 254.

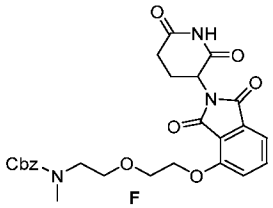
*Стадия 4: Получение бензил-N-метил-N-(2-[2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]этокси]этил)карбамата (**E**)*



E

К перемешанному раствору соединения **D** (2,14 г, 8,449 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30,00 мл) добавляли DMAP (0,15 г, 1,267 ммоль, 0,15 экв.), ТЭА (2,14 г, 21,121 ммоль, 2,5 экв.) и п-толуолсульфонилхлорид (2,42 г, 12,673 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 0 °C, затем перемешивали еще 5 часов при комнатной температуре. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ТГФ (1:1), с получением соединения **E** (3,51 г, неочищенное) в виде бесцветного маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 408.

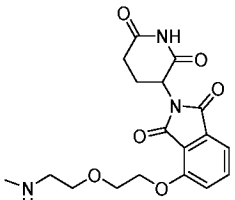
*Стиадия 5: Получение бензил-N-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этокси)этил]-N-метилкарбамата (**F**)*



F

К раствору соединения **E** (3,51 г, 8,614 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (30,00 мл) добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-дион (2,36 г, 8,614 ммоль, 1 экв.) и Na_2CO_3 (1,37 г, 12,921 ммоль, 1,5 экв.). Перемешивали полученную смесь при 80 °C в течение 12 часов и затем концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: CH_3CN в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **F** (1,527 г, 34,79%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 510.

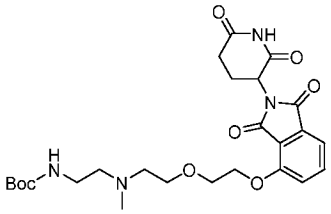
*Стадия 6: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]изоиндол-1,3-диона (**G**)*



G

К раствору соединения **F** (1,52 г, 2,997 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (30,00 мл) добавляли формиат аммония (377,95 мг, 5,994 ммоль, 2 экв.) и $Pd(OH)_2/C$ (5,425 ммоль, 1,81 экв.). Перемешивали полученную суспензию при 60 °C в течение 12 часов при давлении водорода 1 атм, затем фильтровали. Промывали осадок на фильтре MeOH (3 x 30 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали соединение **G** (1,062 г, 94,83%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 376.

*Стадия 7: Получение трет-бутил-N-(2-[[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этокси)этил](метил)амино]этил)карбамата (**H**)*

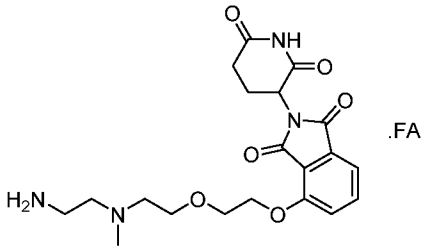


H

К раствору соединения **G** (1,06 г, 2,824 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10,00 мл) добавляли трет-бутил-N-(2-оксоэтил)карбамат (539,41 мг, 3,389 ммоль, 1,2 экв.) и $NaBH(OAc)_3$ (1,80 г, 8,471 ммоль, 3 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 2 часов. После обработки водой, экстракции ДХМ и концентрирования при пониженном давлении очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/MeOH (10:1), с

получением соединения **H** (386 мг, 26,36%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 519.

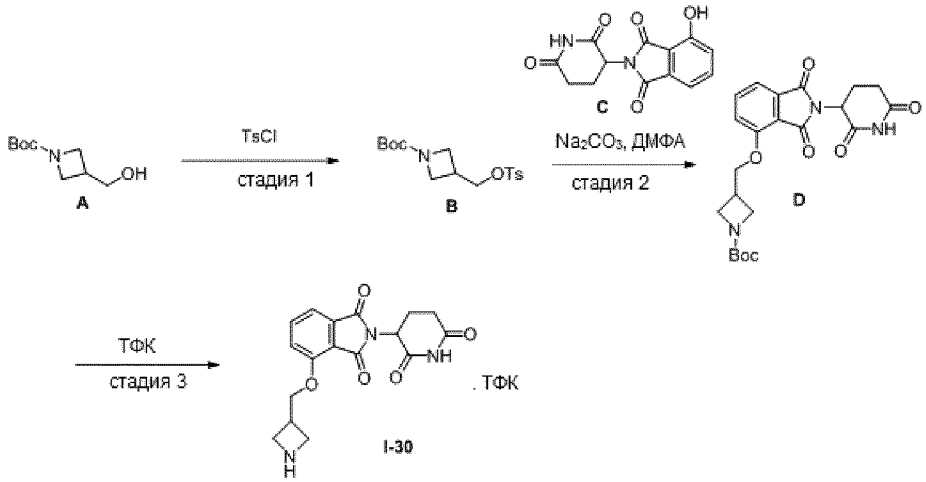
*Стадия 8: Получение формиата 4-(2-[2-[(2-аминоэтил)(метил)амино]этокси]этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-29**)*



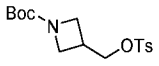
I-29

К раствору соединения **H** (511,00 мг, 0,985 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФК (5,00 мл, 67,315 ммоль, 68,31 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 часов. Концентрировали раствор и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: CH_3CN в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 220 нм. В результате получали соединение **I-29** (307 мг, 73,86%) в виде коричневого маслянистого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,70 - 10,30 (м, 1H), 8,18 (с, 1H, муравьиная кислота), 7,83 (дд, 1H), 7,51 (дд, 2H), 5,09 (дд, 1H), 4,41 – 4,32 (м, 2H), 3,84 – 3,75 (м, 2H), 3,63 (д, 2H), 2,99 – 2,80 (м, 3H), 2,65 - 2,58 (м, 5H), 2,24 (с, 3H), 2,08 (с, 1H), 1,98 - 2,06 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 419.

Получение трифторацетата 4-(азетидин-3-илметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-30)



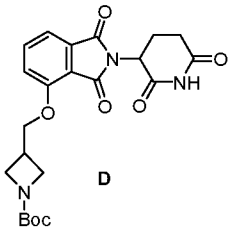
*Стадия 1: Получение трет-бутил-3-[[(4-метилбензолсульфонил)окси]метил]азетидин-1-карбоксилата (**B**)*



B

К перемешанному раствору трет-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (**A**, 1,87 г, 9,987 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (50,00 мл) добавляли DMAP (0,18 г, 1,498 ммоль, 0,15 экв.), ТЭА (2,53 г, 24,968 ммоль, 2,50 экв.) и п-толуолсульфонилхлорид (2,86 г, 14,981 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 0 °C, затем перемешивали еще 5 часов при комнатной температуре. После обработки водой и концентрирования очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ТГФ (1:1), с получением соединения **B** (2,65 г, 77,72%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 342.

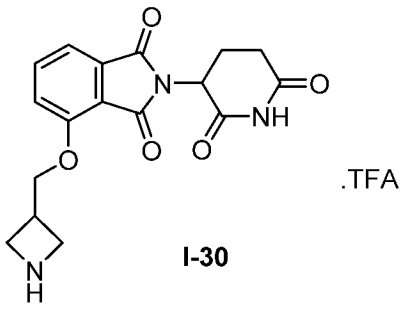
*Стадия 2: Получение трет-бутил-3-([[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]метил)азетидин-1-карбоксилата (**D**)*



D

К раствору соединения **C** (2,30 г, 8,387 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (15,00 мл) добавляли трет-бутил-3-[[(4-метилбензолсульфонил)окси]метил]азетидин-1-карбоксилат (**B**, 2,86 г, 8,387 ммоль, 1 экв.) и Na_2CO_3 (1,33 г, 12,581 ммоль, 1,5 экв.). Перемешивали полученную смесь при 80 °C в течение 5 часов при давлении водорода 1 атм. Гасили реакцию водой при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали соединение **D** (3,37 г, 90,61%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 444.

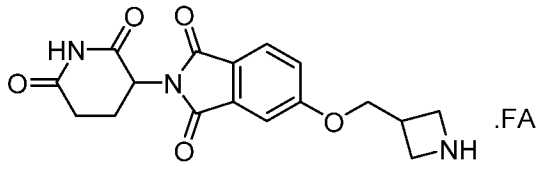
*Стадия 3: Получение трифторацетата 4-(азетидин-3-илметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-30**)*



I-30

К раствору соединения **D** (2,39 г, 5,389 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли ТФК (10,00 мл, 134,630 ммоль, 42,34 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 часов, концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 220 нм. В результате получали соединение **I-30** (1,712 г, 87,72%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,80 - 10,25 (м, 1H), 9,65 - 8,35 (м, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,54 (дд, 2H), 5,11 (дд, 1H), 4,39 (д, 2H), 4,09 (дд, 2H), 3,96 (дд, 2H), 3,37 – 3,24 (м, 1H), 2,99 - 2,81 (м, 1H), 2,66 - 2,61 (м, 1H), 2,61 – 2,53 (м, 1H), 2,11 - 1,98 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 344,12.

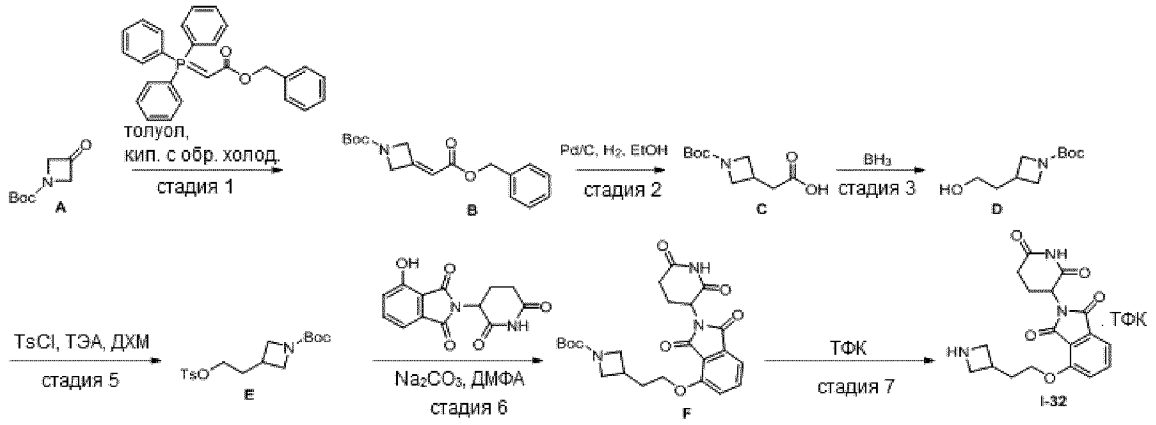
Получение формиата 5-(азетидин-3-илметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-31)



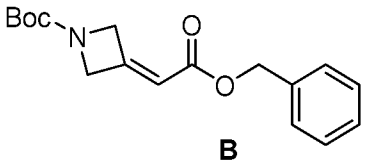
I-31

Соединение **I-31** (906,2 мг, 81,38%) в виде белого твердого вещества получали таким же образом, как описано для получения соединения **I-30.** ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,40 (с, 0,4H, муравьиная кислота), 7,88 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,42 (дд, 1H), 5,13 (дд, 1H), 4,35 (д, 2H), 4,08 (т, 2H), 3,85 (т, 2H), 3,22 (д, 1H), 3,00 - 2,80 (м, 1H), 2,67 - 2,61 (м, 1H), 2,60 - 2,54 (м, 1H), 2,14 – 1,99 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]+ = 344,12.

Получение трифторацетата 4-[2-(азетидин-3-ил)этокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-32)



*Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилата (**B**)*

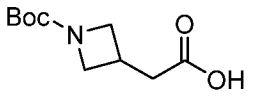


B

В атмосфере азота в колбу Шленка загружали трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (**A**, 2,50 г, 14,603 ммоль, 1,00 экв.) и этил-2-(трифенил-лямбда5-фосфанилиден)ацетат (5,60 г,

16,063 ммоль, 1,10 экв.). Добавляли безводный толуол (100 мл) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали и очищали на силикагелевой колонке (циклогексан:EtOAc, 5:1). В результате получали соединение **B** (3 г, 85,14%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 304.

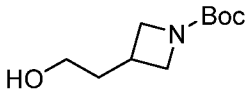
*Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилата (**C**)*



C

К перемешанному раствору соединения **B** (3,0 г, 9,8 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (500 мг) при комнатной температуре при давлении водорода 1 атм. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов, затем фильтровали для удаления катализатора. Концентрировали фильтрат под вакуумом с получением соединения **C** (2,6 г, 76,16%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 216.

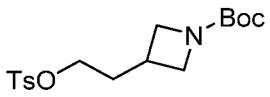
*Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-карбоксилата (**D**)*



D

К перемешанному раствору соединения **C** (1,30 г, 5,343 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15,00 мл) по частям добавляли LiAlH4 (202,79 мг, 5,343 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °C в атмосфере азота. Гасили реакцию, добавляя EtOAc при 0 °C. Фильтровали полученную смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения **D** (1 г, 92,99%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 202.

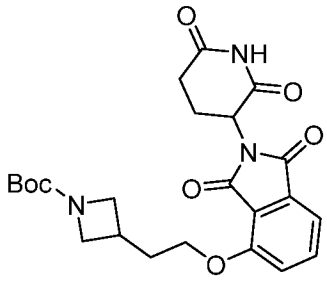
*Стадия 4: Получение трет-бутил-3-[2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]этил]азетидин-1-карбоксилата (**E**)*



E

Соединение **D** (950,00 мг, 4,720 ммоль, 1,00 экв.) добавляли к раствору п-толуолсульфонилхлорида (1079,81 мг, 5,664 ммоль, 1,20 экв.) в сухом ДХМ (15 мл) при комнатной температуре, затем по каплям добавляли ТЭА (573,15 мг, 5,664 ммоль, 1,20 экв.). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование от 1:15 до 1:5 EtOAc/гексаны) с получением соединения **E** (1,5 г, 90,99%) в виде бесцветного маслянистого вещества, ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 356.

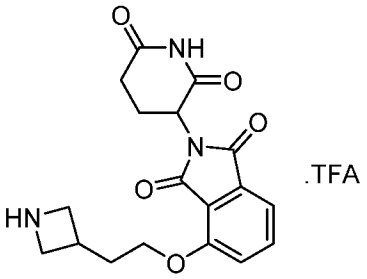
*Стадия 5: Получение трет-бутил-3-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этил)азетидин-1-карбоксилата (**F**)*



F

Раствор соединения **E** (800,00 мг, 2,251 ммоль, 1,00 экв.), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-диона (617,21 мг, 2,251 ммоль, 1,00 экв.) и Na_2CO_3 (357,82 мг, 3,376 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при 80 °C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором и сушили над безводным Na2SO4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением соединения **F** (500 мг, 80,12%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 458.

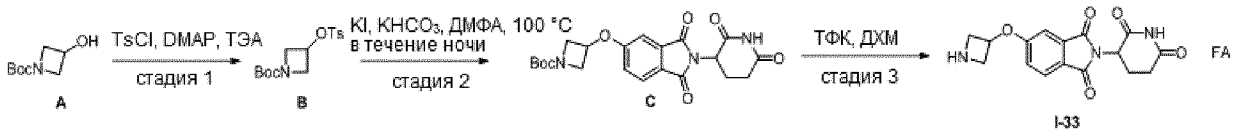
*Стадия 6: Получение трифторацетата 4-[2-(азетидин-3-ил)этокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-32**)*



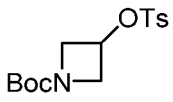
I-32

К перемешанному раствору соединения **F** (542,00 мг, 1,185 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли ТФК (5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения **I-32** (503 мг, 95,2%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 8,58 (д, 2H), 7,84 (дд, 1H), 7,49 (дд, 2H), 5,09 (дд, 1H), 4,24 (т, 2H), 4,10 – 3,84 (м, 5H), 3,11 – 2,80 (м, 2H), 2,66 - 2,53 (м, 1H), 2,16 - 1,98 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 358,13.

Получение 5-(азетидин-3-илокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-33)



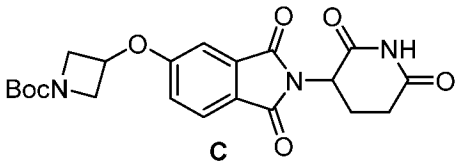
*Стадия 1: Получение трет-бутил-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]азетидин-1-карбоксилата (**B**)*



B

К перемешанному раствору трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (**A**, 2,50 г, 14,433 ммоль, 1,00 экв.) и п-толуолсульфонилхлорида (4,13 г, 21,650 ммоль, 1,50 экв.) в ДХМ по частям добавляли DMAP (264,49 мг, 2,165 ммоль, 0,15 экв.) и ТЭА (4,38 г, 43,300 ммоль, 3,00 экв.) при 0 °C. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1), с получением соединения **B** (4,4 г, 93,11%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 328.

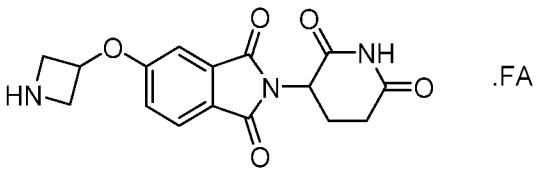
*Стадия 2: Получение трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-карбоксилата (**C**)*



C

К перемешанному раствору соединения **B** (4,40 г, 13,439 ммоль, 1,00 экв.) и KI (0,22 г, 1,344 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФА по частям добавляли KHCO3 (4,04 г, 40,318 ммоль, 3,00 экв.). После перемешивания в течение 8 часов при 100 °C экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 150 мл) и концентрировали органические экстракты при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **C** (1,73 г, 29,98%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 430.

*Стадия 3: Получение формиата 5-(азетидин-3-илокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-33**)*

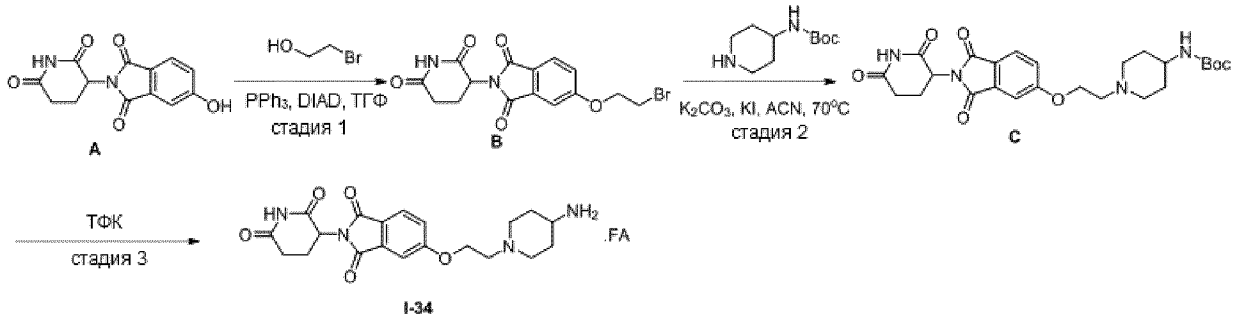


I-33

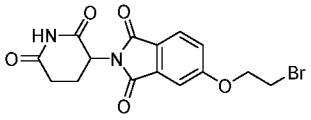
Раствор соединения **C** (1,53 г, 3,563 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (5,00 мл, 67,315 ммоль, 18,89 экв.) в ДХМ перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **I-33** (1,08 г, 96,43%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 8,25 (с, муравьиная кислота, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,32 (д, 2H), 5,30 (п, 1H), 5,13 (дд, 1H), 4,31 (дд, 2H),

3,89 (дд, 2H), 2,99 - 2,80 (м, 1H), 2,68 – 2,52 (м, 2H), 2,13 - 1,97 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 330,05.

Получение формиата 5-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)этокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-34)



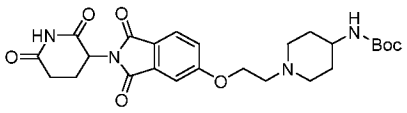
*Стадия 1: Получение 5-(2-бромэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**B**)*



B

К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (**A**, 1,37 г, 4,996 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (35 мл) добавляли 2-бромэтанол (0,94 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.), PPh_3 (1,97 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.) и DIAD (1,52 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. После обработки водой и экстракции с ДХМ очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **B** (1,52 г, 79,82%) в виде черного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 381, 383.

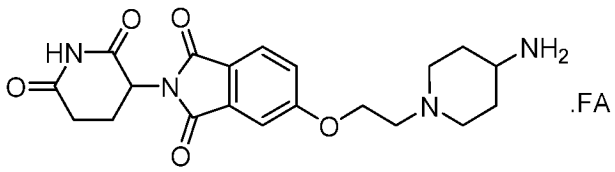
*Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-ил]карбамата (**C**)*



C

К раствору соединения **B** (1,52 г, 3,988 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (35,00 мл) добавляли трет-бутил-N-(пиперидин-4-ил)карбамат (0,80 г, 3,988 ммоль, 1,00 экв.), KI (0,66 г, 3,988 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (1,65 г, 11,963 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали полученную смесь при 70 °C в течение 2 часов. После обработки водой и экстракции с ДХМ очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **C** (1,402 г, 70,24%) в виде бесцветного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 501.

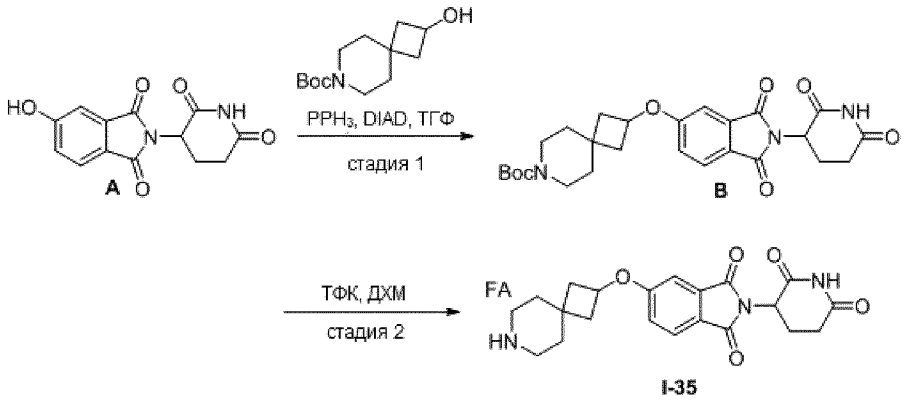
*Стадия 3: Получение формиата 5-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)этокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-34**)*



I-34

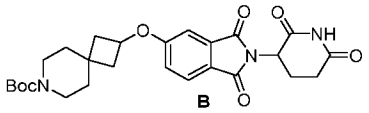
К раствору соединения **C** (1,66 г, 3,316 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли ТФК (10,00 мл, 134,630 ммоль, 40,60 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 часов. После концентрирования очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 220 нм. В результате получали соединение **I-34** (840 мг, 62,52%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,13 (с, 1H), 8,52 - 8,26 (м, 2H), 8,16 (с, 1H, муравьиная кислота), 7,88 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 5,14 (дд, 1H), 4,49 (т, 2H), 3,47 (д, 2H), 3,37 - 2,28 (м, 2H), 3,29 - 3,19 (м, 1H), 3,03 – 2,70 (м, 3H), 2,67 - 2,62 (м, 1H), 2,61 - 2,55 (м, 1H), 2,14 - 1,98 (м, 3H), 1,88 - 1,68 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 401,17.

Получение формиата 5-[7-азаспиро[3.5]нонан-2-илокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-35)



I-35

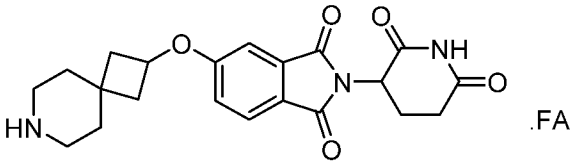
*Стадия 1: Получение трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (**B**)*



К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (**A**, 1,37 г, 4,99 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,81 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (30,00 мл) добавляли PPh_3 (1,97 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.). К полученной смеси по каплям добавляли DIAD (1,52 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.) за 10 мин при 0 °C. Перемешивали

реакционную смесь еще 5 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **B** (1,964 г, 79,01%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 498.

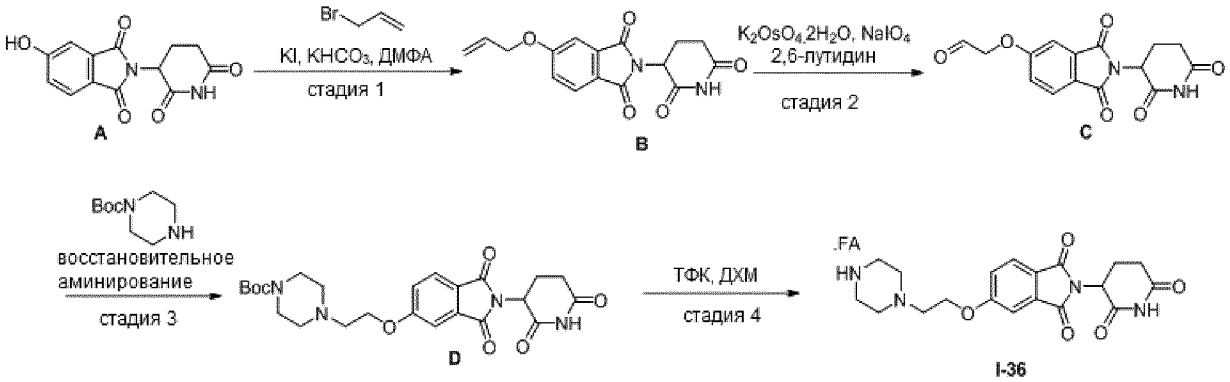
*Стадия 2: Получение формиата 5-[7-азаспиро[3.5]нонан-2-илокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-35**)*



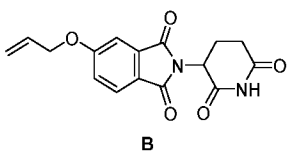
I-35

К раствору соединения **B** (1,96 г, 3,939 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл, 157,300 ммоль, 39,93 экв.) добавляли ТФК (10,00 мл, 134,630 ммоль, 34,18 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 5 часов при комнатной температуре, затем концентрировали и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **I-35** (1,6318 г, 93,13%) в виде светло-серого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,39 (с, муравьиная кислота, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,35 – 7,24 (м, 2H), 5,12 (дд, 1H), 5,00 (п, 1H), 3,00 – 2,81 (м, 5H), 2,67 – 2,43 (м, 2H), 2,51 - 2,43 (м, 3H), 2,16 - 1,95 (м, 1H), 1,95 – 1,82 (м, 2H), 1,65 - 1,78 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 398,16.

Получение формиата 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[2-(пиперазин-1-ил)этокси]изоиндол-1,3-диона (I-36)



*Стадия 1: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(проп-2-ен-1-илокси)изоиндол-1,3-диона (**B**)*

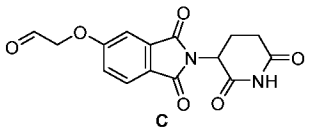


B

К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (**A**, 5,48 г, 19,983 ммоль, 1,00 экв.) и аллилбромида (3,63 г, 29,975 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (50,00 мл) добавляли KI

(331,72 мг, 1,998 ммоль, 0,1 экв.) и $KHCO_3$ (3,00 г, 29,975 ммоль, 1,5 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 12 часов при 65 °C, затем разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 60 мл) и сушили над безводным Na2SO4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан/EtOAc (1:1), с получением соединения **B** (6,7 г, неочищенное) в виде желто-зеленого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 315.

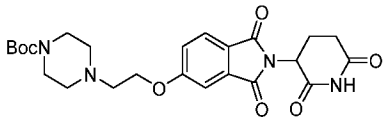
*Стадия 2: Получение 2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетальдегида (**C**)*



C

К раствору соединения **B** (3,14 г, 9,991 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (30,00 мл) добавляли $NaIO_4$ (10,68 г, 49,953 ммоль, 5,00 экв.), воду (3,00 мл) и 2,6-лутидин (3,21 г, 29,972 ммоль, 3 экв.). К полученной выше смеси добавляли дигидрат K_2OsO_4 (0,37 г, 0,999 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь еще 2 часа при комнатной температуре, затем гасили водой. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали соединение **C** (1,83 г, 57,92%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 317.

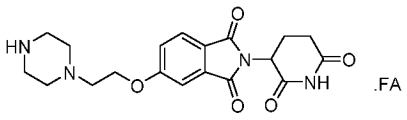
*Стадия 3: Получение трет-бутил-4-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперазин-1-карбоксилата (**D**)*



D

К раствору соединения **C** (628,00 мг, 1,986 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (369,84 мг, 1,986 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10,00 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1262,52 мг, 5,957 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре, затем гасили водой, экстрагировали в ДХМ и концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **D** (812 мг, 84,05%) в виде почти белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 487.

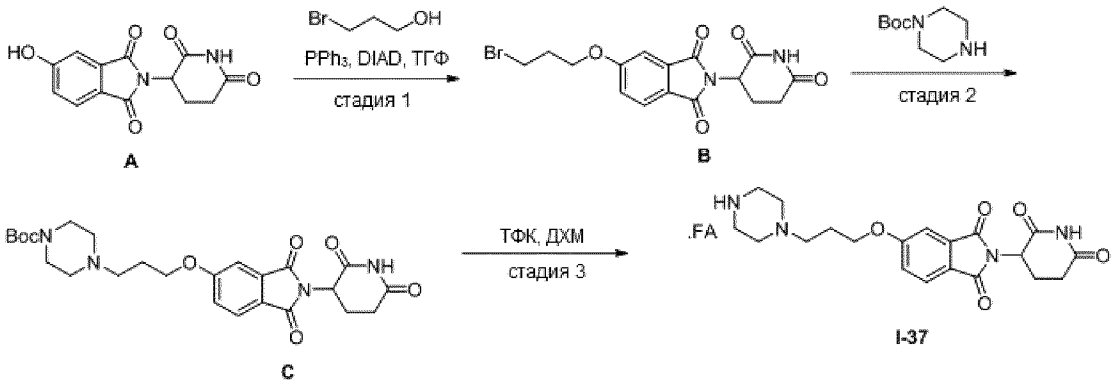
*Стадия 4: Получение формиата 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[2-(пиперазин-1-ил)этокси]изоиндол-1,3-диона (**I-36**)*



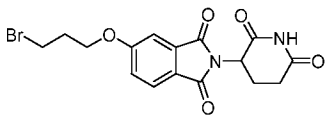
I-36

К раствору трет-бутил-4-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперазин-1-карбоксилата (**D**, 2,10 г, 4,316 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл, 157,300 ммоль, 36,44 экв.) добавляли ТФК (10,00 мл, 134,630 ммоль, 31,19 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **I-36** (1,43 г, 74,24%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,07 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,37 (дд, 1H), 5,12 (дд, 1H), 4,30 (т, 2H), 2,99 - 2,86 (м, 5H), 2,77 (т, 2H), 2,67 - 2,55 (м, 5H), 2,13 - 1,96 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 387,16.

Получение формиата 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[3-(пиперазин-1-ил)пропокси]изоиндол-1,3-диона (I-37)



*Стадия 1: Получение 5-(3-бромпропокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**B**)*

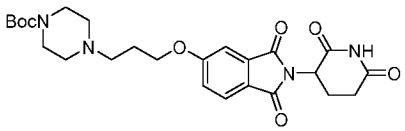


B

К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (**A**, 1,37 г, 4,996 ммоль, 1,00 экв.) и 3-бромпропанола (1,04 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (20,00 мл) добавляли PPh_3 (1,97 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.). В полученную смесь по каплям добавляли DIAD (1,52 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.) за 10 мин при 0 °C. Перемешивали полученную смесь еще 5 часов при комнатной температуре. После обработки водой и экстракции с ДХМ концентрировали органический слой при

пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **B** (1,85 г, 93,70%) в виде бесцветного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 395, 397.

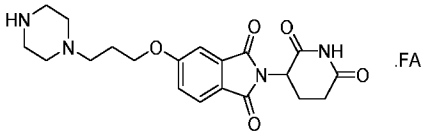
*Стадия 2: Получение трет-бутил-4-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пропил)пиперазин-1-карбоксилата (**C**)*



C

К раствору соединения **B** (1,85 г, 4,681 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1,05 г, 5,617 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (30,00 мл) добавляли DIEA (3,02 г, 23,405 ммоль, 5 экв.) и KI (77,71 мг, 0,468 ммоль, 0,1 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 5 часов при 60 °C. После выделения продукта реакции и экстракции очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **C** (975 мг, 41,61%) в виде почти белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 501.

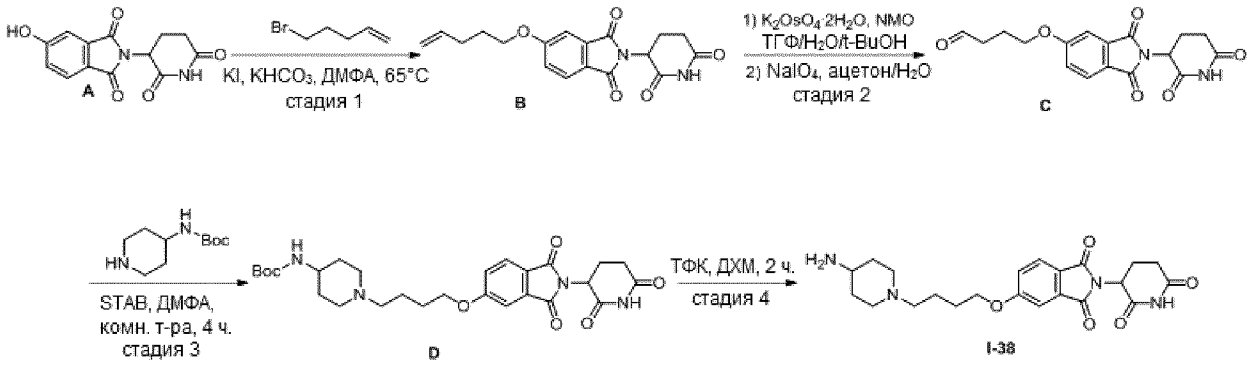
*Стадия 3: Получение формиата 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[3-(пиперазин-1-ил)пропокси]изоиндол-1,3-диона (**I-37**)*



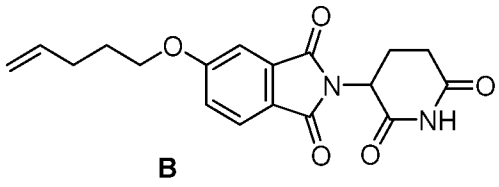
I-37

К раствору соединения **C** (975,00 мг, 1,948 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл, 78,650 ммоль, 40,38 экв.) добавляли ТФК (5,00 мл, 67,315 ммоль, 34,56 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 5 часов при комнатной температуре. После концентрирования очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **I-37** (667 мг, 74,17%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (с, 1H), 8,29 (д, муравьиная кислота, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 5,12 (дд, 1H), 4,23 (т, 2H), 3,17 – 2,85 (м, 5H), 2,67 – 2,58 (м, 2H), 2,53 - 2,57 (м, 4H), 2,50 – 2,29 (м, 3H), 2,15 - 2,05 (м, 1H), 2,01 - 1,82 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 401,17.

Получение 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)бутокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-38)



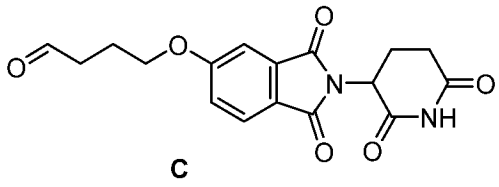
*Стадия 1: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пент-4-ен-1-илокси)изоиндол-1,3-диона (**B**)*



B

К перемешанной смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (**A**, 500,00 мг, 1,823 ммоль, 1,00 экв.) и $KHCO_3$ (273,81 мг, 2,735 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (10,00 мл) по частям добавляли 5-бром-1-пентен (326,07 мг, 2,188 ммоль, 1,20 экв.) и KI (30,27 мг, 0,182 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение ночи при 65 °C в атмосфере азота. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и экстрагировали полученную смесь EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 10 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) с получением соединения **B** (400 мг, 64,08%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 343.

*Стадия 2: Получение 4-[[2-(2, 6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]бутаналя (**C**)*

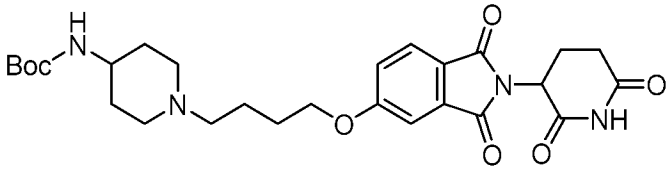


C

К перемешанному раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пент-4-ен-1-илокси)изоиндол-1,3-диона (**B**, 300,00 мг, 0,876 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл), воды (5,00 мл) и t-BuOH (5,00 мл) по частям добавляли NMO (153,98 мг, 1,314 ммоль, 1,50 экв.) и дигидрат K_2OsO_4 (32,29 мг, 0,088 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. К полученной выше смеси добавляли $NaIO_4$ (374,86 мг, 1,753 ммоль, 2,00

экв.), воду (0,50 мл) и ацетон (5,00 мл) и перемешивали реакционную смесь еще 2 часа при комнатной температуре. После экстракции с ДХМ концентрировали полученный раствор при пониженном давлении с получением соединения **C** (300 мг, 99,43%) в виде почти белого твердого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 345.

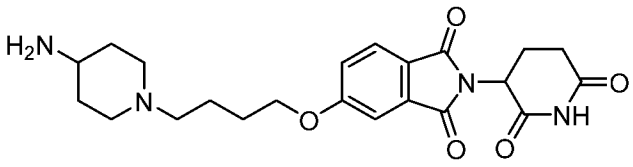
*Стадия 3: Получение трет-бутил-N-[1-(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]бутил)пиперидин-4-ил]карбамата (**D**)*



D

К перемешанному раствору 4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]бутаналя (**C**, 270,00 мг, 0,784 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (5,00 мл) по частям добавляли STAB (249,29 мг, 1,176 ммоль, 1,50 экв.) и трет-бутил-N-(пиперидин-4-ил)карбамат (157,05 мг, 0,784 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 10 мл) и сушили над безводным Na2SO4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH 10:1) с получением соединения **D** (130 мг, 31,36%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 529.

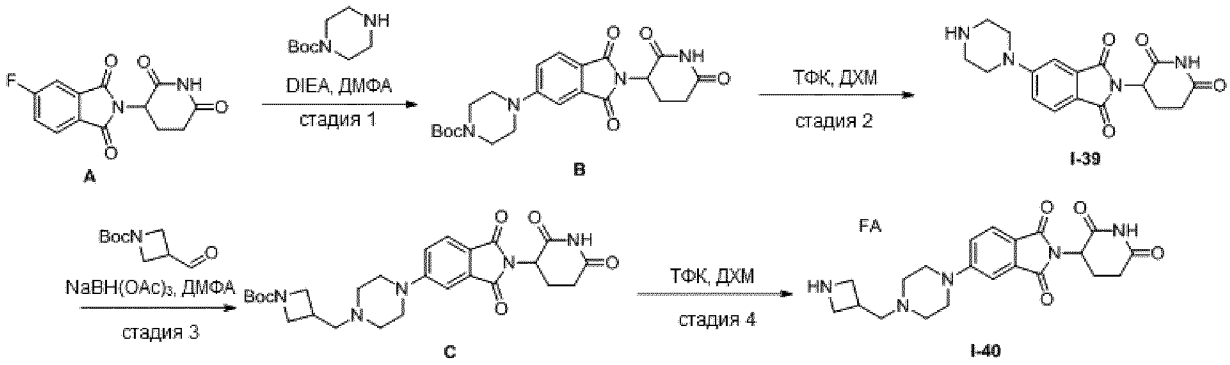
*Стадия 4: Получение 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)бутокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-38**)*



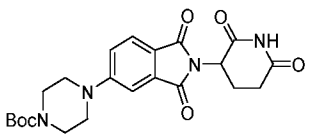
I-38

В колбу объемом 8 мл добавляли трет-бутил-N-[1-(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]бутил)пиперидин-4-ил]карбамат (**D**, 120,00 мг, 0,227 ммоль, 1,00 экв.), ТФК (1,00 мл) и ДХМ (4,00 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. В результате получали соединение **I-38** (130 мг, 93,55%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 429.

Получение формиата 5-[4-(азетидин-3-илметил)пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-40) и формиата 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона (I-39)



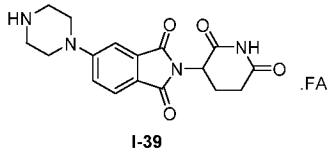
*Стадия 1: Получение трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (**B**)*



B

К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (**A**, 5,40 г, 19,549 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (3,64 г, 19,549 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (35,00 мл) добавляли DIEA (7,58 г, 58,648 ммоль, 3 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 5 часов при 90 °C. Гасили реакцию, добавляя воду (50 мл) при комнатной температуре. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 50 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (3 x 100 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали соединение **B** (7,32 г, 84,62%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 443.

*Стадия 2: Получение формиата 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-39**)*

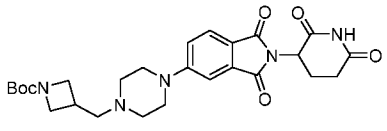


I-39

К раствору соединения **B** (900,00 мг, 2,034 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ добавляли ТФК (5,00 мл, 67,315 ммоль, 33,09 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-

хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **I-39** (786,8 мг, 99,41%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 343.

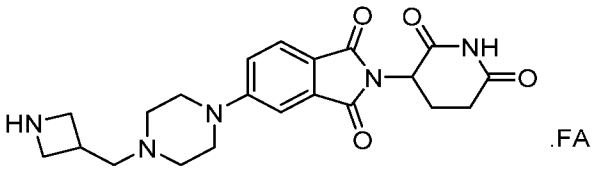
*Стадия 3: Получение трет-бутил-3-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил)азетидин-1-карбоксилата (**C**)*



C

К раствору соединения **I-39** (1,10 г, 3,213 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (595,13 мг, 3,213 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10,00 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (2,04 г, 9,639 ммоль, 3 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. После обработки водой, экстракции с ДХМ и концентрирования очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **C** (991 мг, 60,29%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 512.

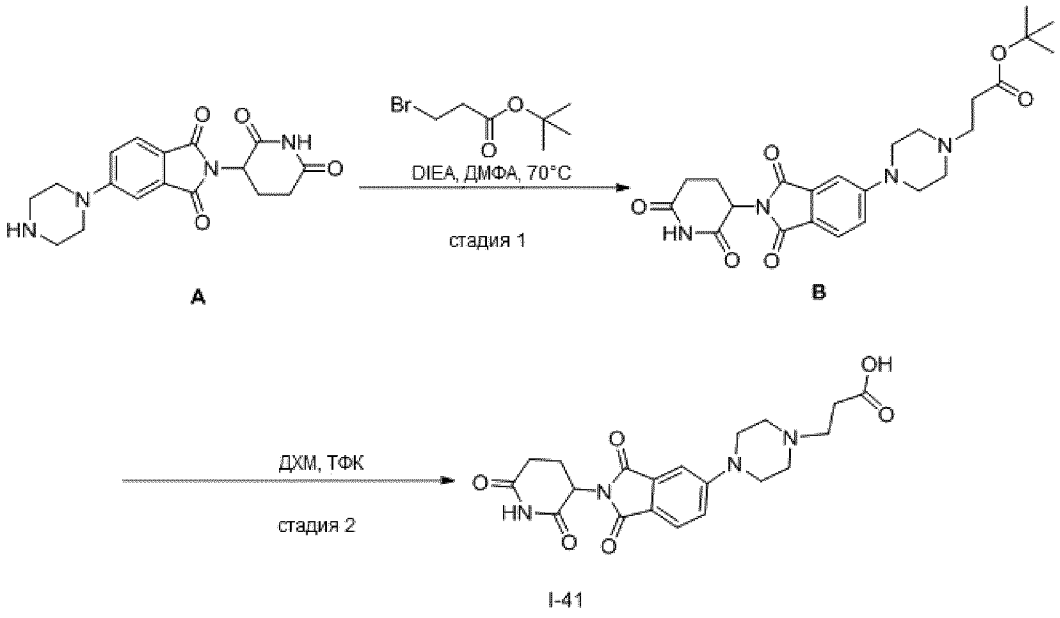
*Стадия 4: Получение формиата 5-[4-(азетидин-3-илметил)пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-40**)*



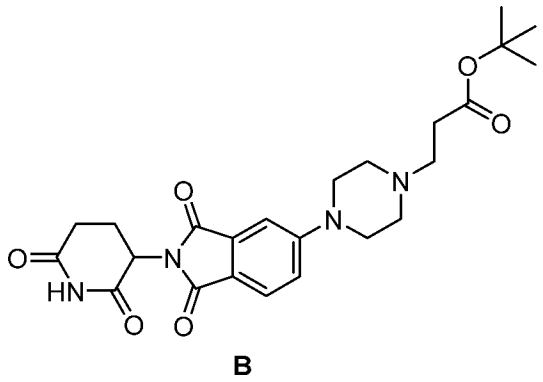
I-40

К раствору соединения **C** (991,00 мг, 1,937 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл, 157,300 ммоль, 81,20 экв.) добавляли ТФК (10,00 мл, 134,630 ммоль, 69,50 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **I-40** (702 мг, 85,29%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,07 (с, 1H), 8,25 (с, муравьиная кислота, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,26 (дд, 1H), 5,08 (дд, 1H), 4,00 (т, 2H), 3,66 (дд, 2H), 3,43 (т, 4H), 3,11 - 2,96 (м, 1H), 2,95 – 2,79 (м, 1H), 2,65 – 2,51 (м, 4H), 2,50 - 2,44 (м, 4H), 2,09 - 1,96 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 412,19.

Получение 3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]пропановой кислоты (I-41)

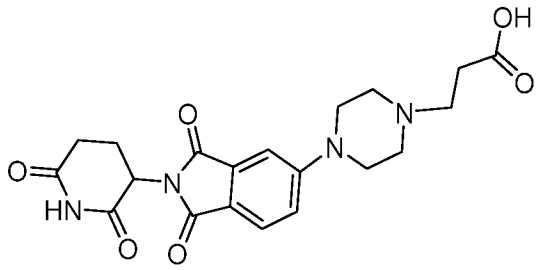


*Стадия 1: Получение трет-бутил-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]пропаноата (**B**)*



К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона (**A**, 5,0 г, 14,6 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-3-бромпропаноата (3,6 г, 17,2 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (50 мл) по каплям добавляли DIEA (2,8 г, 21,7 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали смесь при 70 °C в течение 6 часов. Концентрировали реакционную смесь и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: сферическая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 70% за 50 мин; детектор: УФ 254 нм. Трет-бутил-3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]пропаноат (**B**) (2,1 г, 30,6%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 471.

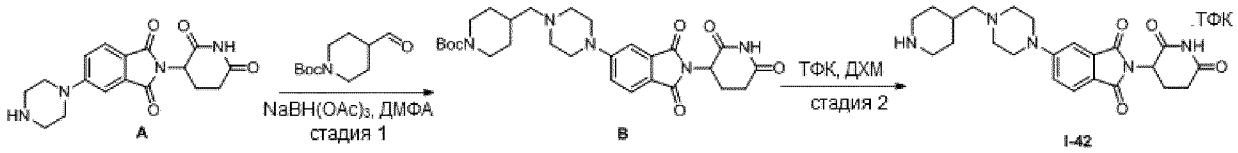
*Стадия 2: Получение 3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]пропановой кислоты (**I-41**)*



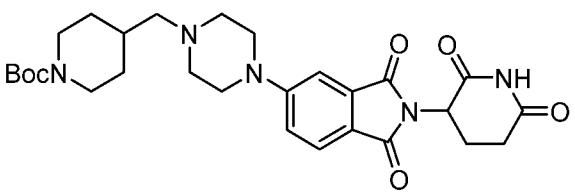
I-41

Раствор соединения **B** (2,1 г, 4,5 ммоль) в ДХМ (20 мл) и ТФК (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: сферическая колонка C18; подвижная фаза: MeOH в воде, градиент от 10% до 30% за 50 мин; детектор: УФ 254 нм, с получением 3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]пропановой кислоты (**I-41**) (0,78 г, 42,2%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,03 (ш, 1H), 11,10 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 8,6, 2,0 Гц, 1H), 5,08 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,49–3,40 (м, 4H), 2,96–2,80 (м, 1H), 2,67–2,52 (м, 8H), 2,44 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,07–1,97 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 415,10.

Получение трифторацетата 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (I-42)



*Стадия 1: Получение трет-бутил-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (**B**)*

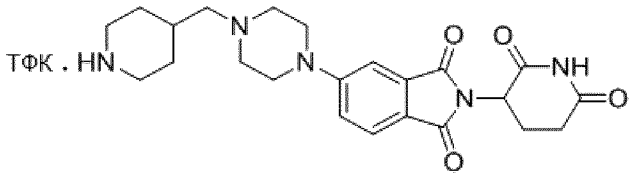


B

Раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона (**A**, 1,5 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (0,93 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли

$NaBH(OAc)_3$ (3,7 г, 17,5 ммоль, 4,0 экв.) и перемешивали полученную смесь при 50 °C в течение 3,5 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Концентрировали объединенные органические слои и очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: сферическая колонка C18, 20-35 мкм, 330 г; подвижная фаза: фаза A: вода (0,16% NH_4HCO_3), B: ACN (градиент B% 0%-70%, время цикла 40 мин); скорость потока: 80 мл/мин; детектор: УФ обнаружение при 254 нм. Соединение **B** (1,2 г, 50,8%) получали в результате очистки в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 540.

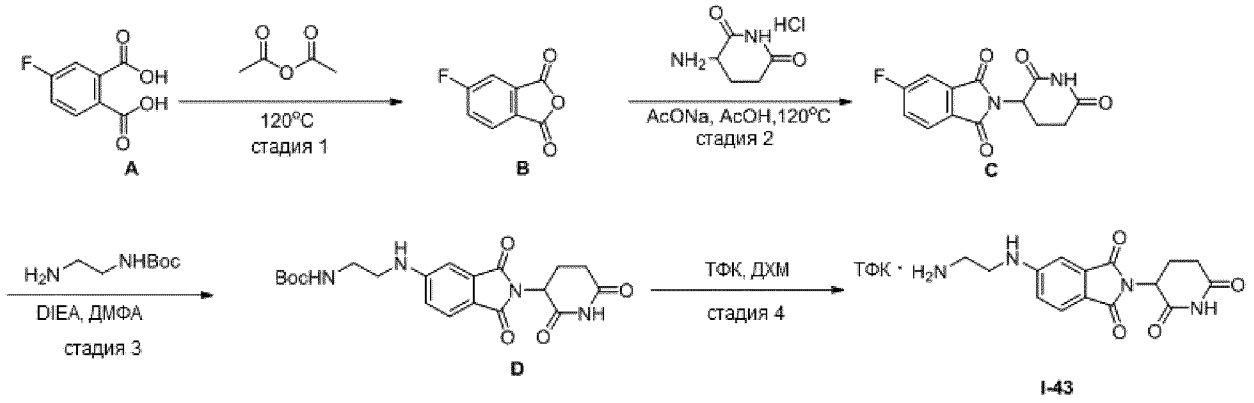
*Стадия 2: Получение трифторацетата 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (**I-42**)*



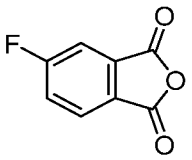
I-42

Смесь трет-бутил-4-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата (**B**, 1,2 г, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8 мл) и ТФК (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали смесь и очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Сферическая колонка C18, 20-35 мкм, 330 г; подвижная фаза: фаза A: вода (0,16% NH_4HCO_3), B: ACN (градиент B% 0%-60%, время цикла 45 мин); скорость потока: 80 мл/мин; детектор: УФ обнаружение при 254 нм. Соединение **I-42** (0,60 г, 61,3%) получали в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 10,42 (ш, 1H), 9,12 (ш, 1H), 7,73–7,60 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 12,7, 5,3 Гц, 1H), 4,66 (ш, 1H), 3,12–3,33 (м, 5H), 2,93–2,75 (м, 5H), 2,19 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 2,07–1,98 (м, 2H), 1,85 (д, J = 11,7 Гц, 5H), 1,26 (д, J = 11,9 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 440,35.

Получение трифторацетата 5-((2-аминоэтил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (I-43)

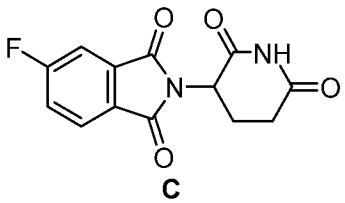


*Стадия 1: Получение 5-фторизобензофуран-1,3-диона (**B**)*



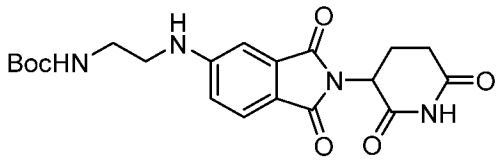
К раствору 4-фторбензол-1,2-дикарбоновой кислоты (**A**, 41,4 г, 0,22 моль, 1,00 экв.) добавляли уксусный ангидрид (200 мл). Перемешивали реакционную смесь при 120 °C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-2-бензофуран-1,3-диона (**B**, 37,2 г, колич.) в виде белого твердого вещества.

*Стадия 2: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (**C**)*



К перемешанному раствору 5-фтор-2-бензофуран-1,3-диона (**B**, 37,2 г, 0,22 моль, 1,0 экв.) и гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (55,4 г, 0,34 моль, 1,5 экв.) в уксусной кислоте (300 мл) добавляли NaOAc натрия (55,2 г, 0,67 моль, 3,0 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при 120 °C, затем охлаждали до комнатной температуры. Фильтровали суспензию и промывали осадок на фильтре водой (3 x 150 мл) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (**C**, 53,1 г, 87,4%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 277.

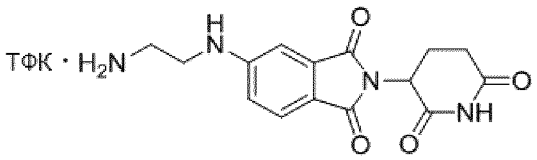
*Стадия 3: Получение трет-бутил (2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этил)карбамата (**D**)*



D

К раствору трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамата (2,9 г, 18,1 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (**C**, 5,0 г, 18,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли DIEA (4,7 г, 36,2 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (500 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: сферическая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 0% до 100% за 50 мин; 70 мл/мин, детектор: УФ 254 нм, с получением требуемого продукта, трет-бутил-N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этил)карбамата (**D**, 1,5 г, 19,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 417.

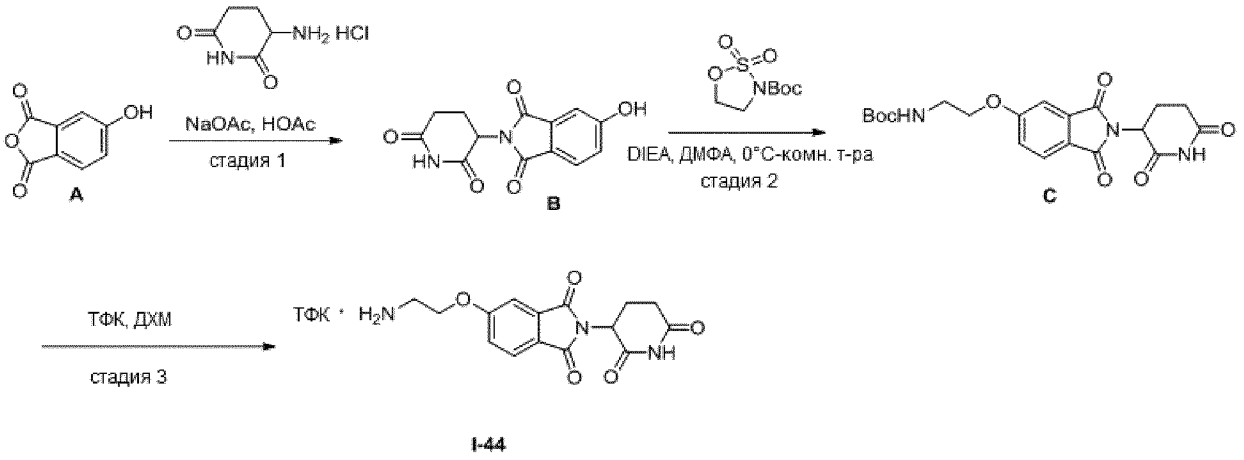
*Стадия 4: Получение трифторацетата 5-((2-аминоэтил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (**I-43**)*



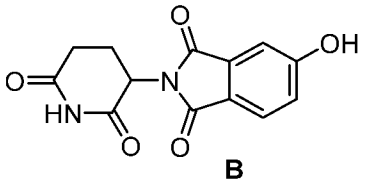
I-43

К перемешанному раствору трет-бутил-N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этил)карбамата (**D**, 1,5 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли ТФК (4 мл) при 0 °C. Нагревали полученную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением трифторацетата 5-[(2-аминоэтил)амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-43**, 0,97 г, 63,1%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 7,88 (ш, 3H), 7,63 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,22 (ш, 1H), 7,04 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,92 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 3,52–3,39 (м, 2H), 3,08–2,81 (м, 3H), 2,65–2,53 (м, 2H), 2,06–1,96 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 317,00.

Получение трифторацетата 5-(2-аминоэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (I-44)



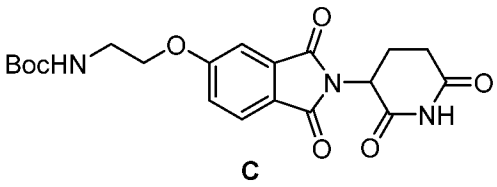
*Стадия 1: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (**B**)*



B

К перемешанному раствору 5-гидрокси-2-бензофуран-1,3-диона (**A**, 2,0 г, 12,2 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (3,0 г, 18,3 ммоль, 1,5 экв.) в HOAc (40 мл) добавляли NaOAc (3,0 г, 36,6 ммоль, 3,0 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 120 °C в атмосфере азота, затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (4:1), с получением соединения **B** (2,9 г, 86,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 275.

*Стадия 2: Получение (трет-бутил-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)карбамата (**C**)*

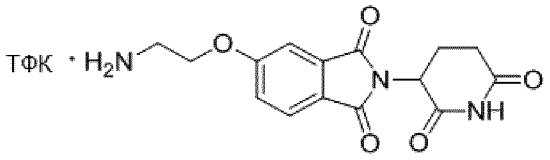


C

К перемешанному раствору соединения **B** (1,0 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида (0,98 г, 4,4 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли DIEA (0,94 г, 7,3 ммоль, 2,0 экв.) в атмосфере азота. После перемешивания при 80 °C в течение 2 часов добавляли воду (100 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении и очищали остаток

обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: сферическая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 0% до 100% за 50 мин; 70 мл/мин, детектор: УФ 254 нм, с получением соединения **C** (1,7 г, 94,4%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 418.

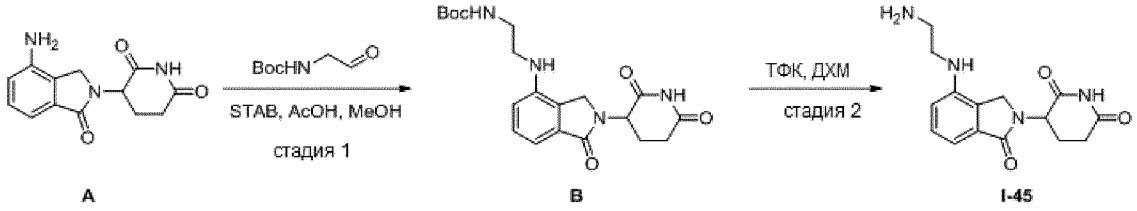
*Стадия 3: Получение трифторацетата 5-(2-аминоэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (**I-44**)*



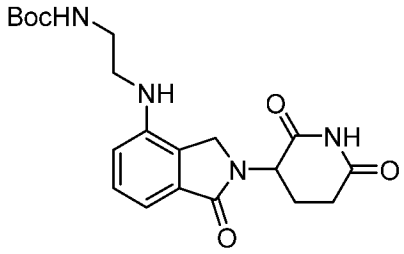
I-44

К перемешанному раствору соединения **C** (1,4 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли ТФК (5 мл). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения **I-44** (750 мг, 51,2%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,15 (с, 1H), 8,04 (ш, 3H), 7,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,14 (дд, J = 12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,38 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,35–3,23 (м, 2H), 2,98–2,81 (м, 1H), 2,66–2,54 (м, 2H), 2,11–2,01 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 418,10.

Получение 3-(4-((2-аминоэтил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-45)



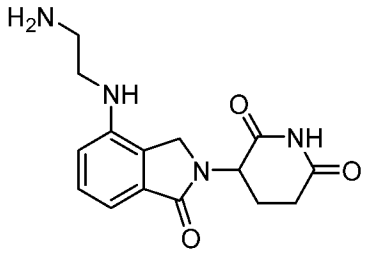
*Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)карбамата (**B**)*



B

Леналидомид (**A**, 442,00 мг, 1,705 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-N-(2-оксоэтил)карбамат (229,00 мг, 1,439 ммоль, 0,84 экв.) и AcOH (100,00 мг, 1,665 ммоль, 0,98 экв.) суспендировали в MeOH (20,00 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли NaBH3CN (145,00 мг, 2,307 ммоль, 1,35 экв.). Еще через 1 час гасили реакцию насыщенным водным раствором NaHCO3 и экстрагировали ДХМ (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1 x 100 мл) и сушили над безводным Na2SO4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ:MeOH (10:1), с получением соединения **B** (100 мг, 14,58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 403.

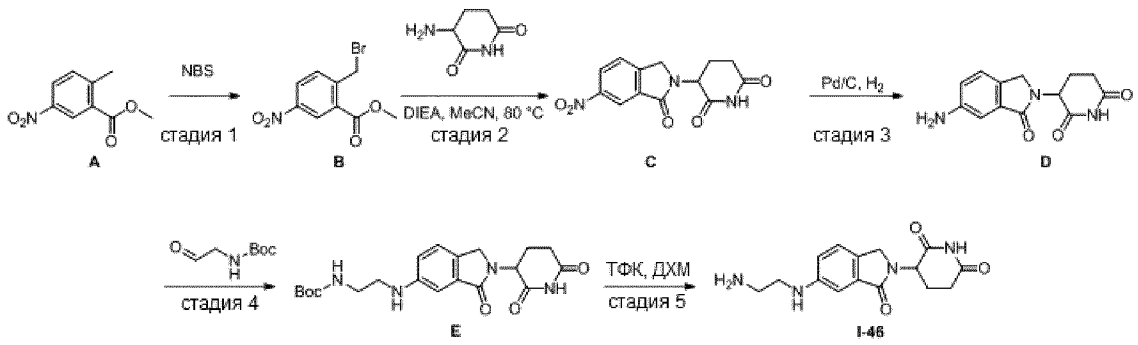
*Стадия 2: Получение 3-(4-((2-аминоэтил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-45**)*



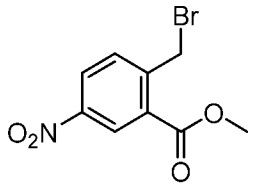
I-45

Соединение **B** (100,00 мг, 0,248 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ДХМ (5,00 мл). Добавляли ТФК (1,00 мл, 13,463 ммоль, 54,18 экв.) и перемешивали полученный раствор в течение 0,5 часа при комнатной температуре. После концентрирования при пониженном давлении получали соединение **I-45** в виде неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 303.

Получение 3-(6-((2-аминоэтил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-46)



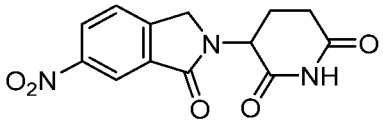
*Стадия 1: Получение метил-2-(бромметил)-5-нитробензоата (**B**)*



B

Соединение **A** (2,00 г, 10,247 ммоль, 1,00 экв.), NBS (2,40 г, 13,484 ммоль, 1,32 экв.) и BPO (80,00 мг, 0,312 ммоль, 0,03 экв.) растворяли в CCl4 (40,00 мл). Полученный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь промывали, используя 50 мл насыщенного солевого раствора, и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:EtOAc (5:1), с получением соединения **B** (1,2 г, 42,73%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 275.

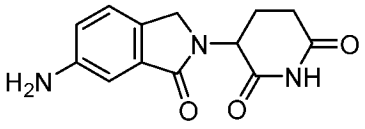
*Стадия 2: Получение 3-(6-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**C**)*



C

Соединение **B** (510,00 мг, 1,861 ммоль, 1,00 экв.), 3-аминопиперидин-2,6-дион (395,00 мг, 3,083 ммоль, 1,66 экв.) и DIEA (777,00 мг, 6,012 ммоль, 3,23 экв.) растворяли в ACN (10,00 мл). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ:ACN (3:1), с получением соединения **C** (410 мг, 76,17%) в виде темно-зеленого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 290.

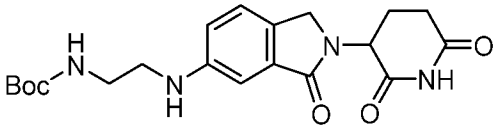
*Стадия 3: Получение 3-(6-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**D**)*



D

Соединение **C** (410,00 мг, 1,417 ммоль, 1,00 экв.) и 10% Pd/C (80,00 мг, 0,752 ммоль, 0,53 экв.) суспендировали в ДМФА (15,00 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре при давлении водорода 1 атм. Фильтровали смесь через целит и концентрировали фильтрат с получением соединения **D** (350 мг, 95,24%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 260.

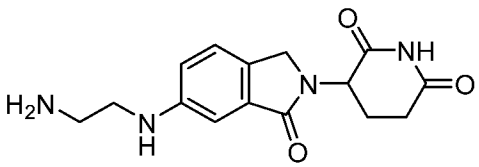
*Стадия 4: Получение трет-бутил-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)амино)этил)карбамата (**E**)*



E

Соединение **D** (350,00 мг, 1,350 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-N-(2-оксоэтил)карбамат (257,87 мг, 1,620 ммоль, 1,20 экв.) и AcOH (81,07 мг, 1,350 ммоль, 1,00 экв.) суспендировали в MeOH (15,00 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, затем добавляли NaBH3CN (101,80 мг, 1,620 ммоль, 1,20 экв.). Перемешивали реакционную смесь еще 2 часа, затем гасили 5% водным раствором Na2HCO3. Экстрагировали полученную смесь ДХМ (40 мл x 3) и сушили объединенные органические слои над Na2SO4, и концентрировали с получением соединения **E** (450 мг, 82,83%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 403.

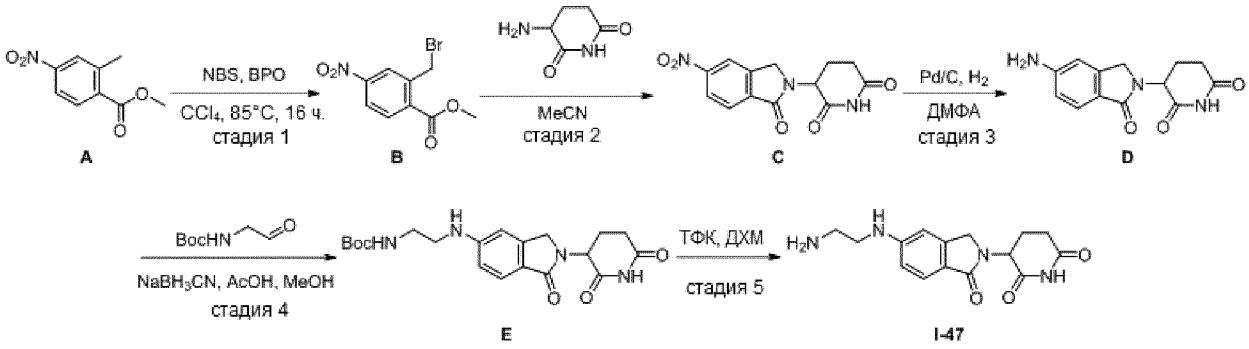
*Стадия 5: Получение 3-(6-((2-аминоэтил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-46**)*



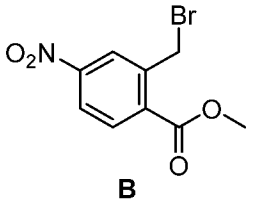
I-46

Соединение **E** (50,00 мг, 0,124 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (0,50 мл, 6,732 ммоль, 54,18 экв.) растворяли в ДХМ (2,00 мл, 31,460 ммоль, 253,22 экв.). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем концентрировали с получением соединения **I-46** (50 мг, неочищенное) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 303.

Получение 3-(5-((2-аминоэтил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-47)



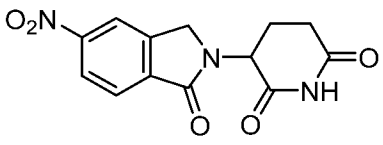
*Стадия 1: Получение метил-2-(бромметил)-4-нитробензоата (**B**)*



B

Метил-2-метил-4-нитробензоат (**A**, 2,00 г, 1 экв.), NBS (2,40 г) и BPO (88,00 мг) растворяли в CCl_4 (40,00 мл). Нагревали раствор до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь промывали, используя 50 мл насыщенного солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:EtOAc (5:1), с получением соединения **B** (2,2 г, 78,33%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 275.

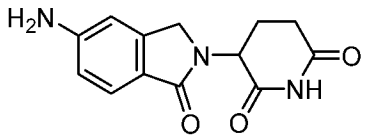
*Стадия 2: Получение 3-(5-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**C**)*



C

Соединение **B** (508,50 мг, 1,855 ммоль, 1,00 экв.), 3-аминопиперидин-2,6-дион (370,70 мг, 2,893 ммоль, 1,56 экв.) и DIEA (755,00 мг, 5,842 ммоль, 3,15 экв.) суспендировали в ACN (10,00 мл). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов, затем охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ:ACN (3:1), с получением соединения **C** (230 мг, 42,86%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 290.

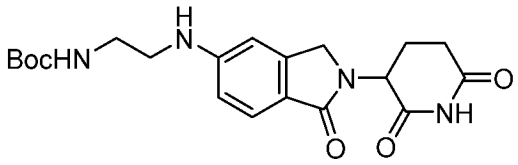
*Стадия 3: Получение 3-(5-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**D**)*



D

Соединение **C** (190,00 мг, 0,657 ммоль, 1,00 экв.) и 10% Pd/C (44 мг) суспендировали в ДМФА (5,00 мл). Перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре при давлении водорода 1 атм. Фильтровали реакционную смесь через целит и концентрировали с получением соединения **D** (170 мг, 99,82%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 260.

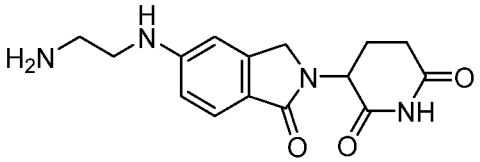
*Стадия 4: Получение трет-бутил-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)амино)этил)карбамата (**E**)*



E

Соединение **D** (250,00 мг, 0,964 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-*N*-(2-оксоэтил)карбамат (153,50 мг, 0,964 ммоль, 1,00 экв.) и AcOH (0,10 мл, 1,745 ммоль, 1,81 экв.) суспендировали в MeOH (10,00 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли $NaBH_3CN$ (60,60 мг, 0,964 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали смесь еще 2 часа, затем разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (3 x 40 мл) и сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1), с получением соединения **E** (100 мг, 25,77%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 403.

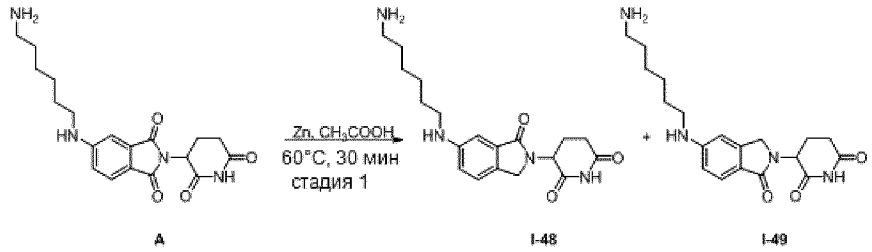
*Стадия 5: Получение 3-(5-((2-аминоэтил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-47**)*



I-47

Соединение **E** (100,00 мг, 0,248 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ДХМ (5,00 мл). Добавляли ТФК (1,00 мл, 13,463 ммоль, 54,18 экв.) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь с получением соединения **I-47** (100 мг, неочищенное) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 303.

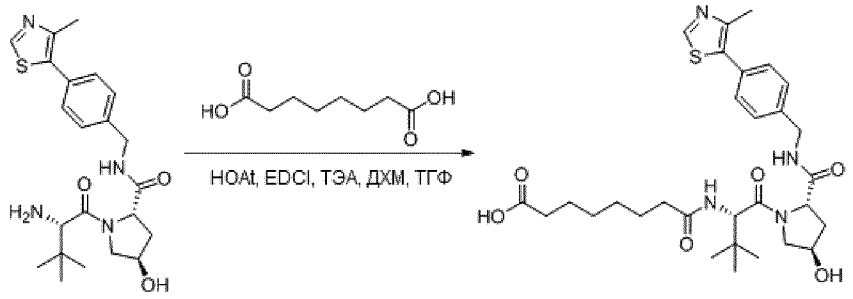
Получение 3-(6-((6-аминогексил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона (I-48) и 3-(5-((6-аминогексил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона (I-49)



A I-48 I-49

К перемешанной смеси 5-[(6-аминогексил)амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**A**, 200,00 мг, 0,537 ммоль, 1,00 экв.) в HOAc (10,00 мл) по частям добавляли порошок Zn (351,26 мг, 5,370 ммоль, 10,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 30 минут при 60 °C. Полученную смесь фильтровали и промывали осадок на фильтре EtOAc (4 x 10 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением соединения **I-48** (19 мг, 9,87%) в виде белого твердого вещества и соединения **I-49** (23 мг, 11,95%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 359 для каждого.

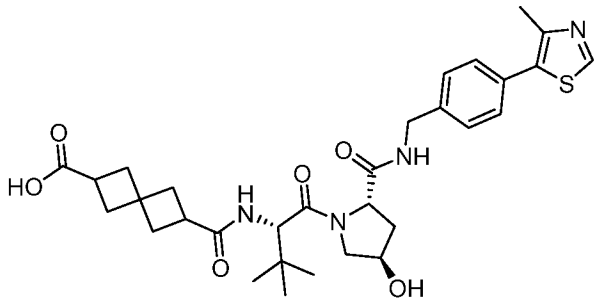
Получение 7-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]гептановой кислоты (I-50)



A **I-50**

К перемешанному раствору октандионовой кислоты (2,02 г, 11,596 ммоль, 4,99 экв.) в ДХМ (25,00 мл) и ТГФ (25,00 мл) добавляли соединение **A** (1,00 г, 2,323 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (822,55 мг, 8,129 ммоль, 3,50 экв.), HOAt (347,73 мг, 2,555 ммоль, 1,10 экв.) и EDCI (489,75 мг, 2,555 ммоль, 1,10 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при 0 °C. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении, и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением соединения **I-50** (900 мг, 66,04%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 587.

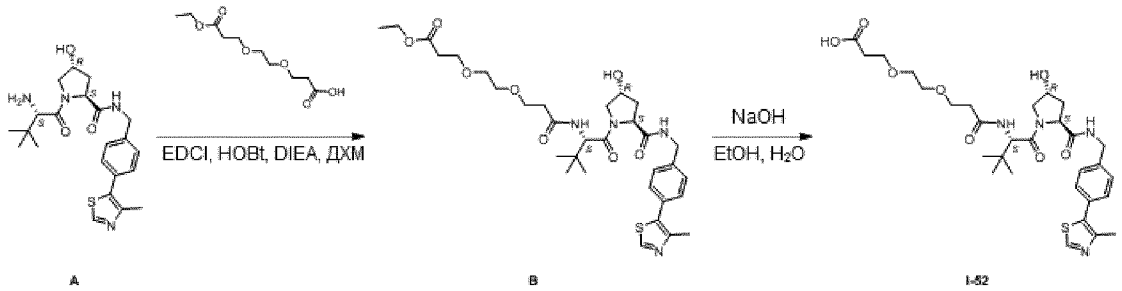
Получение 6-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]-карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (I-51)



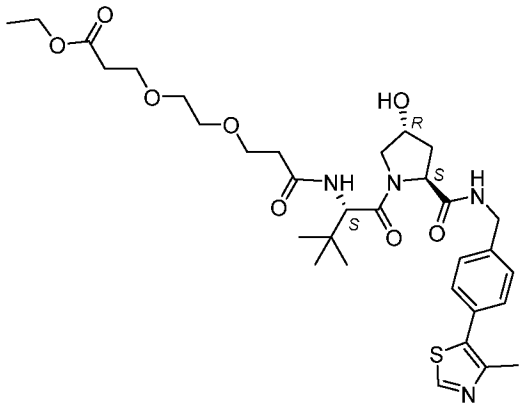
I-51

Соединение **I-51** получали таким же образом, как описано для получения соединения **I-50**. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 597.

Получение 3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-оксопропокси)этокси)пропановой кислоты (I-52)



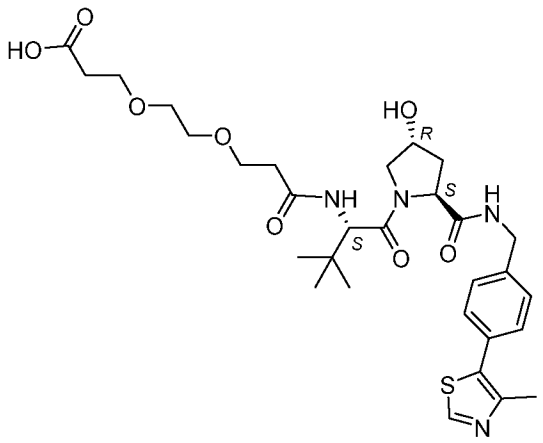
*Стадия 1: Получение промежуточного соединения 20, этил-3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-оксопропокси)этокси)пропаноата (**B**)*



B

К раствору соединения **A** (500 мг, 1,07 ммоль, HCl), 3-[2-(3-этокси-3-оксо-пропокси)этокси]пропановой кислоты (250,79 мг, 1,07 ммоль, 250,79 мкл) и DIEA (691,84 мг, 5,35 ммоль, 932,40 мкл) в ДХМ (5 мл) добавляли EDCI (246,29 мг, 1,28 ммоль) и HOBt (173,60 мг, 1,28 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 16 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN), затем лиофилизировали с получением соединения **B** (500 мг, 70,00%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 647,6.

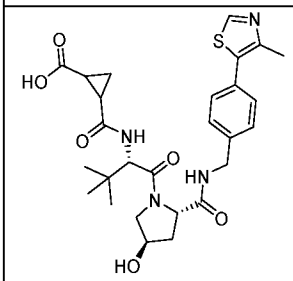
*Стадия 2: Получение промежуточного соединения 13, 3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-оксопропокси)этокси)пропановой кислоты (**I-52**)*

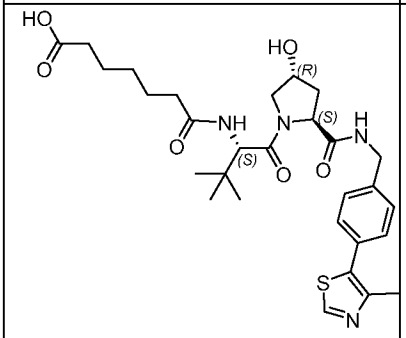
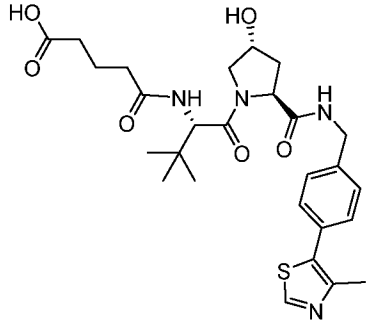
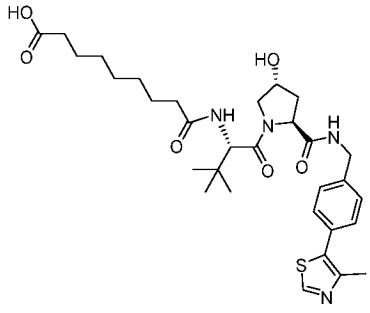
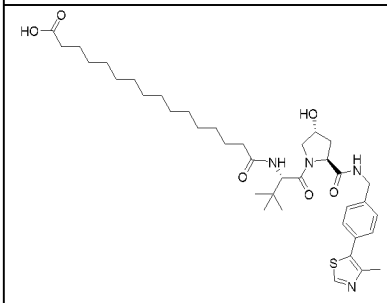


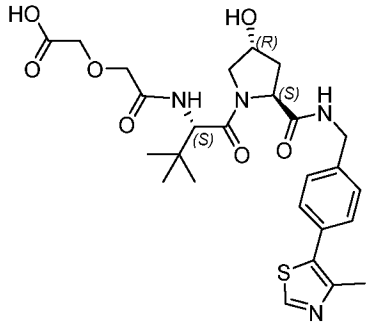
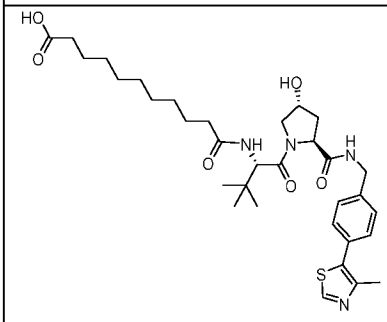
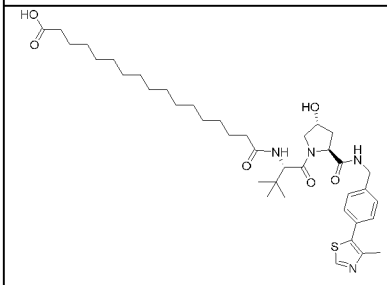
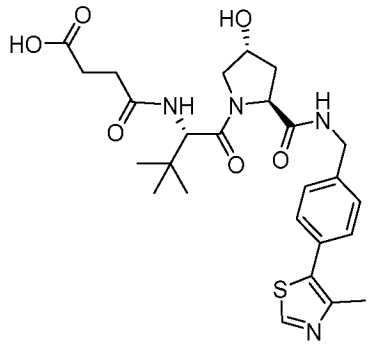
I-52

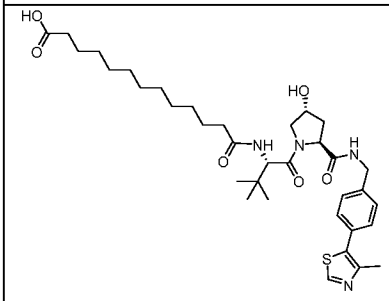
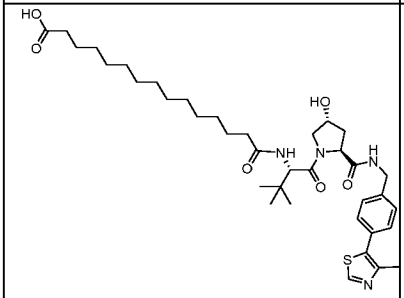
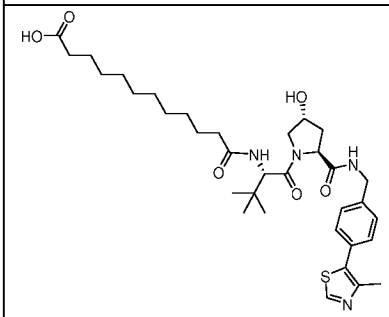
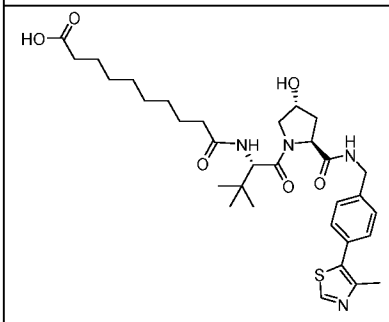
К раствору соединения **B** (500 мг, 0,7 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли раствор NaOH (77,30 мг, 1,93 ммоль) в воде (1 мл). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа, затем разбавляли водой (30 мл) и доводили до pH 6 с помощью 1 н. HCl. Экстрагировали смесь EtOAc (30 мл x 3) и сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4, и концентрировали с получением соединения **I-52** (470 мг, 95,02%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+Na]^+$ = 641,2.

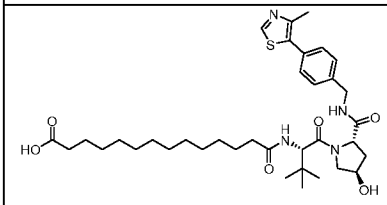
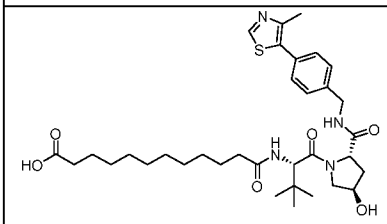
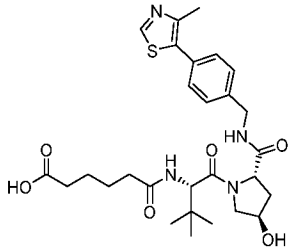
Таблица 5. Следующие промежуточные соединения получали таким же образом, как описано для получения соединения **I-52**.

Структура	**№**	**Название**	**ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$**
	I-54	2-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]циклопропан-1-карбоновая кислота	543

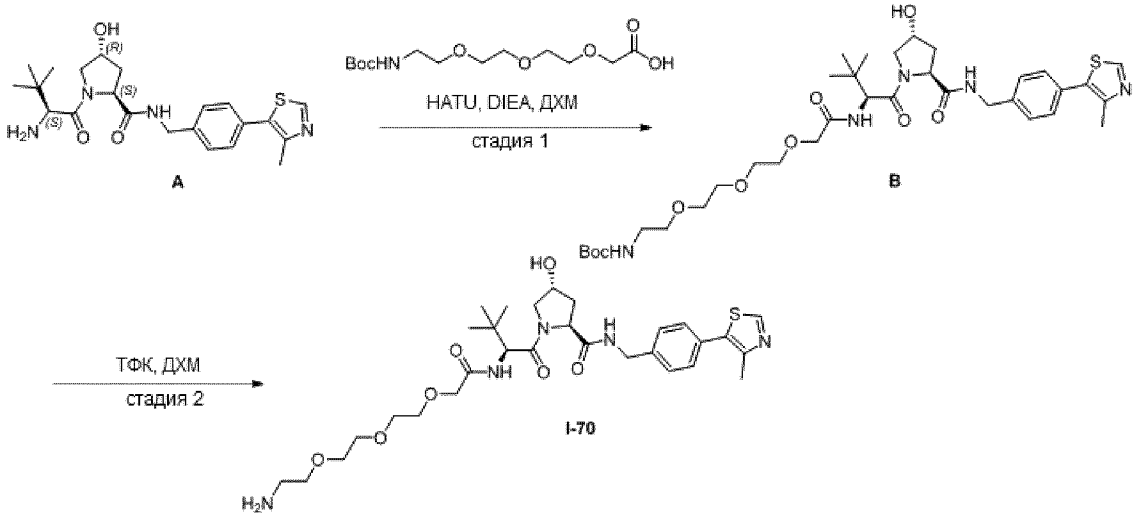
Структура	№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$
	I-55	2 7-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-7-оксогептановая кислота	573,5
	I-56	5-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-5-оксопентановая кислота	567,4
	I-57	9-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-9-оксононановая кислота	601,4
	I-58	16-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-16-оксогександекановая кислота	699,6

Структура	№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$
	I-59	2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтокси)уксусная кислота	547,4
	I-60	N-(2-((4-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	651,4
	I-61	17-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-17-оксогептадекановая кислота	713,5
	I-62	4-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-4-оксобутановая кислота	531,2

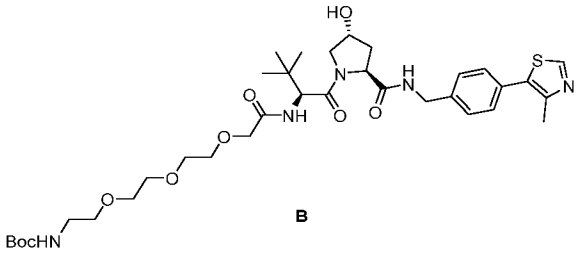
Структура	№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$
	I-63	13-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-13-оксотридекановая кислота	657,3
	I-64	001 15-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-15-оксопентадекановая кислота	685,4
	I-65	12-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-12-оксододекановая кислота	643,5
	I-66	10-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-10-оксодекановая кислота	615,5

Структура	№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$
	I-67	14-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-14-оксотетрадекановая кислота	671,4
	I-68	12-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-12-оксододекановая кислота	643,3
	I-69	6-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-6-оксогексановая кислота	559,3

Получение (2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (I-70)

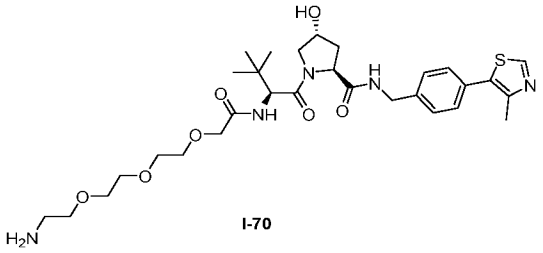


*Стадия 1: Получение трет-бутил-N-(2-[2-[2-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метокси)этокси]этокси]этил)карбамата (**B**)*



К перемешанному раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (**A**, 1,00 г, 2,323 ммоль, 1,00 экв.) и 2-[2-[2-(2-[[(трет-бутокси)карбонил]амино]этокси)этокси]этокси]уксусной кислоты (785,19 мг, 2,555 ммоль, 1,10 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли HATU (1,32 г, 3,484 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (900,50 мг, 6,968 ммоль, 3 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа, затем разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали 3 x 100 мл воды и 1 x 100 мл насыщенного солевого раствора. Сушили органический слой над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире, с получением соединения **B** (1,4592 г, 87,27%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 720.

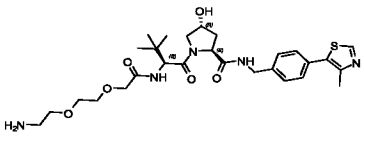
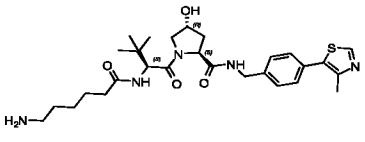
*Стадия 2: Получение (2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (**I-70**)*

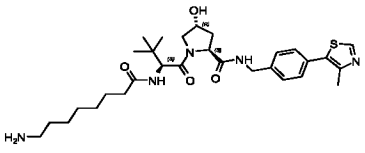
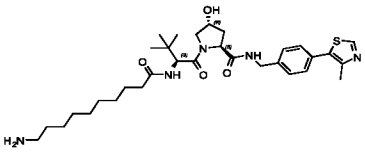


I-70

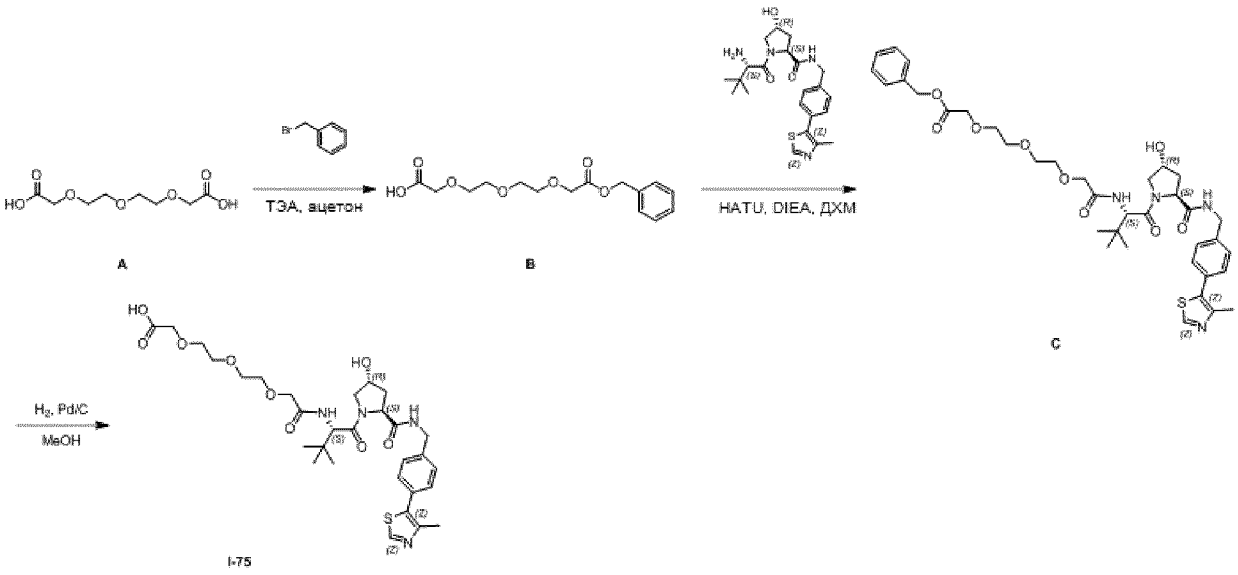
К раствору соединения **B** (1,45 г, 2,014 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) по каплям добавляли ТФК (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения **I-70** (1,05 г, 84,11%) в виде почти белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,90 (с, 1H), 7,51 – 7,42 (м, 4H), 4,72 (с, 1H), 4,63 – 4,49 (м, 3H), 4,46 – 4,35 (м, 1H), 4,16 – 4,03 (м, 2H), 3,94 – 3,79 (м, 2H), 3,77 – 3,62 (м, 8H), 3,59 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,99 – 2,87 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,30 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,06 (м, 1H), 1,13 – 0,98 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 620,30.

Таблица 6. Следующие промежуточные соединения получали таким же образом, как описано для получения соединения ***I-70***.

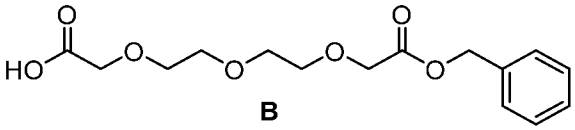
Структура	**№**	**Название**	**ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$**
	I-71	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	576,3
	I-72	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(6-аминогексанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	544,4

Структура	№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$
	I-73	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(8-аминооктанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	572,2
	I-74	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(10-аминодеканамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	600,4

Получение (S)-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-11-оксо-3,6,9-триокса-12-азапентадекан-1-овой кислоты (I-75)



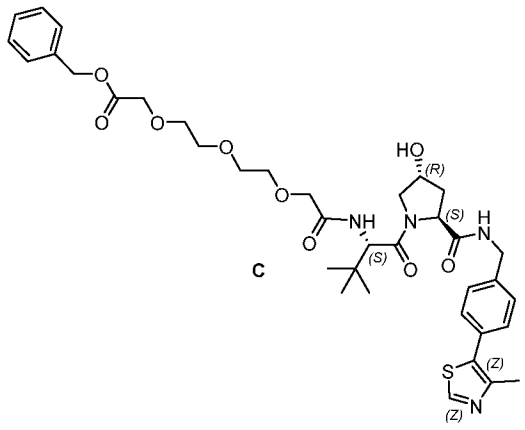
*Стадия 1: Получение 2-[2-[2-(2-бензилокси-2-оксоэтокси)этокси]этокси]уксусной кислоты (**B**)*



B

К смеси 2-[2-[2-(карбоксиметокси)этокси]этокси]уксусной кислоты (**A**, 3 г, 13,50 ммоль) и ТЭА (3,51 г, 34,71 ммоль, 4,83 мл) в ацетоне (20 мл) по каплям добавляли бромметилбензол (2,42 г, 14,18 ммоль, 1,68 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 16 часов, и за это время образовался густой осадок. Отфильтровывали твердое вещество и промывали ацетоном (10 мл). Концентрировали фильтрат и растворяли остаток в воде (300 мл). Промывали смесь EtOAc (50 мл x 3) и обрабатывали водный слой HCl (2 M) до конечного pH 3-5. Экстрагировали смесь EtOAc (50 мл x 3) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением соединения **B** (1,4 г, 4,48 ммоль, выход 33,20%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,31 - 7,26 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,69 - 3,61 (м, 8H) м.д.

*Стадия 2: Получение (S)-бензил-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-11-оксо-3,6,9-триокса-12-азапентадекан-1-оата (**C**)*



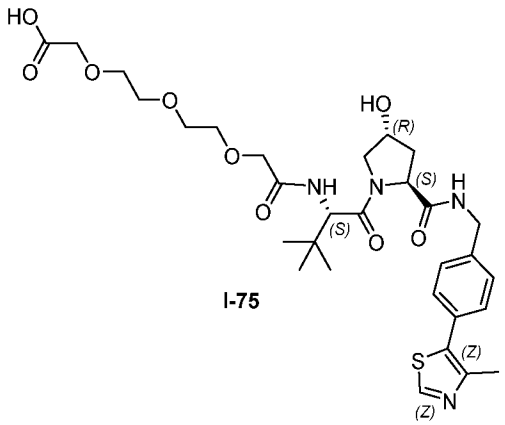
C

К раствору соединения ***B*** (836,17 мг, 2,68 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HATU (1,32 г, 3,48 ммоль) и DIEA (900,50 мг, 6,97 ммоль, 1,21 мл). Затем добавляли (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметил-бутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (1 г, 2,14 ммоль, HCl). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 2 часов. Концентрировали смесь под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN) и лиофилизировали требуемую фракцию с получением соединения **C** (1,2 г, 1,66 ммоль, выход 71,28%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 725,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,69 (с, 1H), 7,42 - 7,32 (м, 11H), 4,77 - 4,75 (м, 1H), 4,63 - 4,47 (м, 3H), 4,37 - 4,32 (м, 1H), 4,24 - 4,17 (м, 3H), 4,13 (д, *J* = 11,6

Гц, 1H), 4,09 - 3,94 (м, 2H), 3,77 - 3,68 (м, 9H), 3,63 - 3,59 (м, 1H), 2,64 - 2,56 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,19 - 2,08 (м, 1H), 1,00 - 0,92 (м, 9H) м.д.

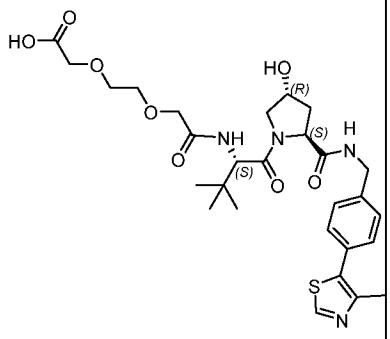
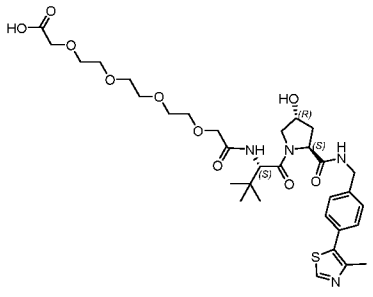
*Стадия 3: Получение (S)-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-11-оксо-3,6,9-триокса-12-азапентадекан-1-овой кислоты (**I-75**)*



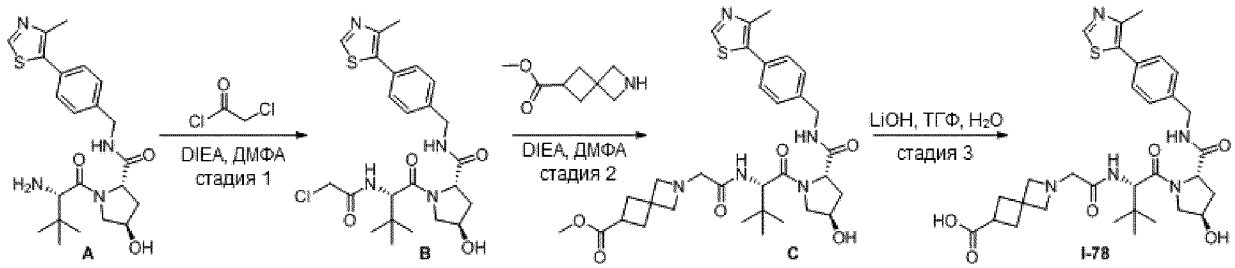
I-75

К смеси соединения **C** (1,1 г, 1,52 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (500 мг). Продували смесь водородом, затем доводили давление до 15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа) при перемешивали при 25 °C в течение 12 часов, затем при 40 °C в течение 8 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (условия со смесью аммиак/вода) с получением соединения **I-75** (560 мг, 882,25 мкмоль, выход 58,14%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 635,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,94 - 8,86 (м, 1H), 7,50 - 7,43 (м, 4H), 4,62 - 4,50 (м, 3H), 4,43 - 4,34 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,08 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,93 - 3,86 (м, 1H), 3,85 - 3,79 (м, 1H), 3,76 - 3,70 (м, 8H), 2,51 - 2,49 (м, 3H), 2,29 - 2,21 (м, 1H), 2,16 - 2,07 (м, 1H), 1,06 (с, 9H) м.д.

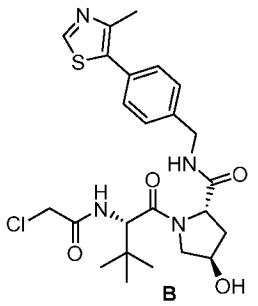
Таблица 7. Следующие промежуточные соединения получали таким же образом, как описано для получения соединения **I-75**.

Структура	№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$
	I-76	2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтокси)этокси)уксусная кислота	591,5
	I-77	(S)-16-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-17,17-диметил-14-оксо-3,6,9,12-тетраокса-15-азаоктадекан-1-овая кислота	679,2

Получение 2-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновой кислоты (I-78)



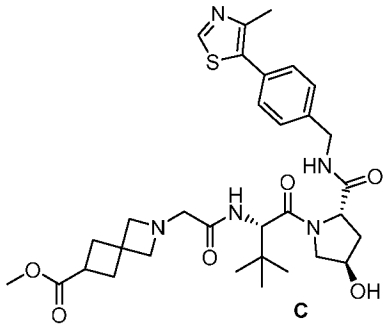
*Стадия 1: Получение (2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-хлорацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (**B**)*



B

К раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (**A**, 500,00 мг, 1,161 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (450,25 мг, 3,484 ммоль, 3,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл, 0,118 ммоль, 0,10 экв.) по каплям добавляли хлорацетилхлорид (137,71 мг, 1,219 ммоль, 1,05 экв.) при 0 °C. Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 4 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/MeOH (10:1), с получением соединения **B** (450 мг, 76,43%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 507.

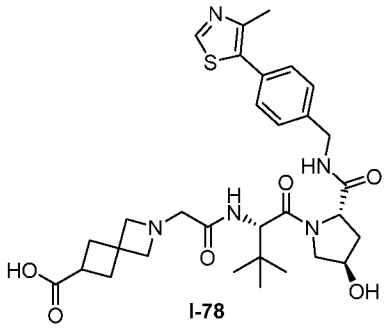
*Стадия 2: Получение метил-2-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (**C**)*



C

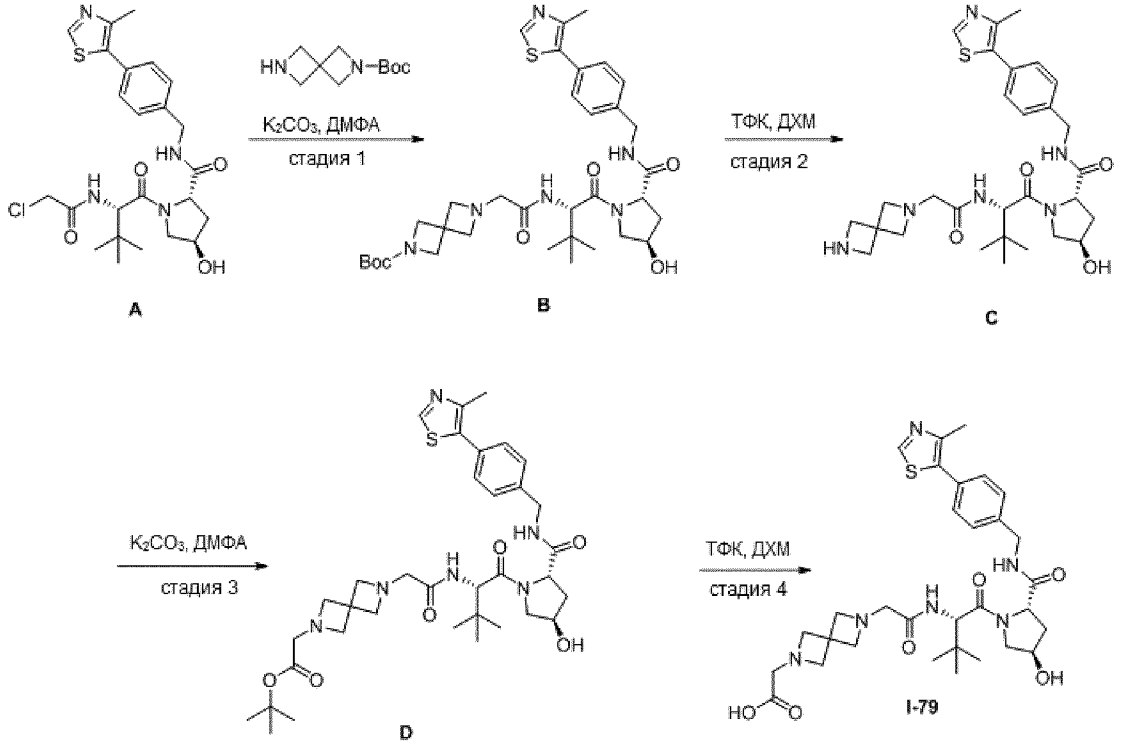
К суспензии метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (24,00 мг, 0,155 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (64,12 мг, 0,464 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (3,00 мл) добавляли соединение **B** (78,41 мг, 0,155 ммоль, 1 экв.). Перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 16 часов. После обработки водой, экстракции с ДХМ и концентрирования очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 5% до 100% за 15 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **C** (30 мг, 31,00%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 626.

*Стадия 3: Получение 2-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновой кислоты (**I-78**)*

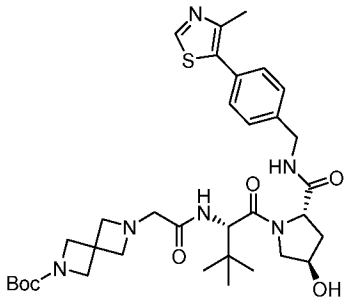


К раствору соединения **C** (60,00 мг, 0,096 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли LiOH (5,74 мг, 0,240 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 3 часов и подкисляли смесь до pH 5 уксусной кислотой. Напрямую очищали смесь обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 100% ща 15 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **I-78** (42 мг, 71,61%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 612.

Получение [6-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]уксусной кислоты (I-79)



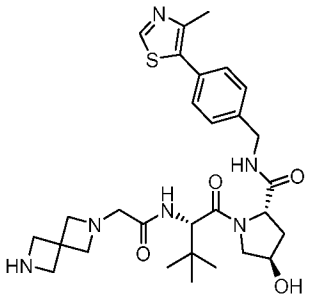
*Стадия 1: Получение трет-бутил-6-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата **(B)***



B

Соединение **A** (200,00 мг, 0,394 ммоль, 1,00 экв.), K_2CO_3 (136,28 мг, 0,986 ммоль, 2,50 экв.) и трет-бутил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (156,41 мг, 0,789 ммоль, 2,00 экв.) добавляли в ДМФА (5,00 мл). Оставляли смесь взаимодействовать в течение 24 часов при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4. После удаления органического растворителя очищали остаток препаративной ТСХ (5% MeOH в EtOAc) с получением соединения **B** (90 мг, 34,11%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 669.

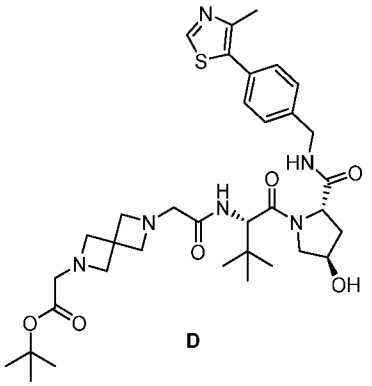
Стадия 2: (2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (C)



C

Соединение **B** (60,00 мг, 0,090 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ДХМ (5,00 мл), затем добавляли ТФК (1,00 мл, 13,463 ммоль, 150,08 экв.). Оставляли смесь взаимодействовать на 1 час. После удаления растворителя использовали неочищенный продукт **C** без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 569.

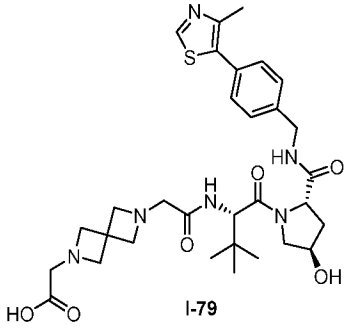
*Стадия 3: Получение трет-бутил-2-[6-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]ацетата (**D**)*



D

К суспензии соединения **C** (41,00 мг, 0,072 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (29,89 мг, 0,216 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (1,50 мл) по каплям добавляли *трет*-бутил-2-хлорацетат (10,86 мг, 0,072 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (0,1 мл). Перемешивали смесь в течение 4,5 часа при комнатной температуре. Затем разбавляли реакционную смесь, используя 30 мл воды, затем экстрагировали смесью ДХМ/МеОН (10/1, об./об., 20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (40 мл) и сушили сульфатом натрия. После фильтрации концентрировали фильтрат под вакуумом с получением неочищенного продукта **D** (45 мг, выход 91,41%), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 683.

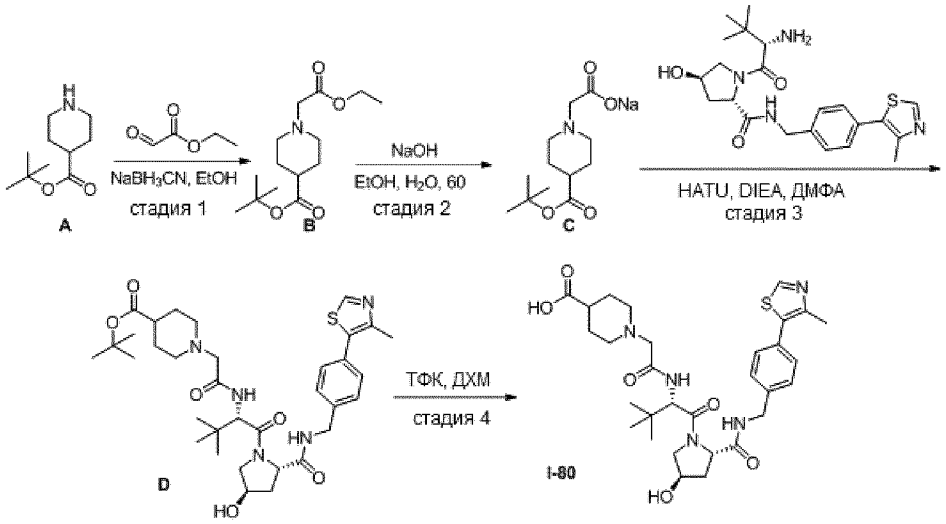
*Стадия 4: Получение [6-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]уксусной кислоты (**I-79**)*



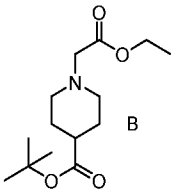
I-79

Соединение **D** (25,00 мг, 0,037 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ДХМ (5,00 мл), затем добавляли ТФК (1,25 мл, 10,963 ммоль, 459,68 экв.). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. После удаления растворителя использовали неочищенный продукт **I-79** (23 мг, 100,24%) без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 627.

Получение 1-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (I-80)

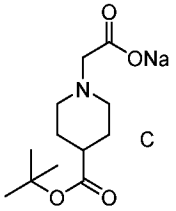


*Стадия 1: Получение трет-бутил-1-(2-этокси-2-оксоэтил)пиперидин-4-карбоксилата (**B**)*



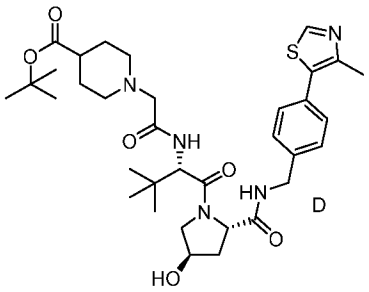
К раствору этилглиоксилата (500,00 мг, 4,898 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперидин-4-карбоксилата (**A**, 1088,86 мг, 5,877 ммоль, 1,20 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли AcOH (29,41 мг, 0,49 ммоль, 0,1 экв.) и перемешивали полученный раствор в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (461,67 мг, 7,347 ммоль, 1,50 экв.) и перемешивали полученный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3 x 30 мл EtOAc и концентрировали объединенные органические экстракты под вакуумом. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя смесь EtOAc/петролейный эфир (1:3). В результате получали 200 мг (15,05%) соединения **B** в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,07 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,19 (с, 2H), 2,77 (д, J = 11,7 Гц, 2H), 2,27 – 2,07 (м, 3H), 1,74 (дд, J = 13,1, 3,7 Гц, 2H), 1,60 – 1,44 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,19 (т, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 272.

*Стадия 2: Получение трет-бутил-1-[2-оксо-2-(натриоокси)этил]пиперидин-4-карбоксилата (**C**)*



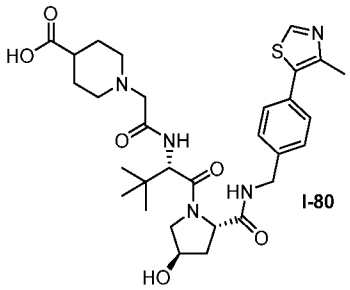
К раствору соединения **B** (200,00 мг, 0,737 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (5,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли гидроксид натрия (32,43 мг, 0,811 ммоль, 1,1 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение ночи при 60 °C. Концентрировали полученную смесь под вакуумом с получением 180 мг (92,06%) неочищенного соединения **C** в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 244.

*Стадия 3: Получение трет-бутил-1-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)пиперидин-4-карбоксилата (**D**)*



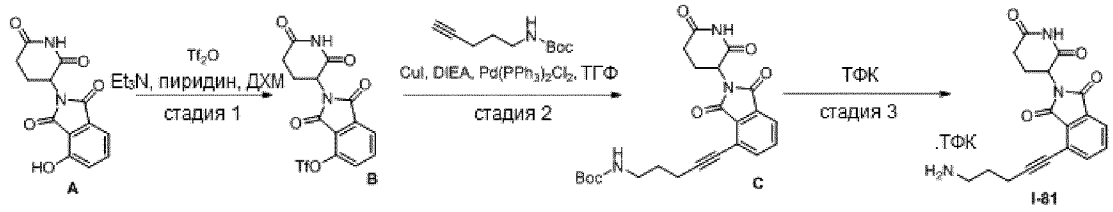
К раствору соединения **C** (54,25 мг, 0,223 ммоль, 1,20 экв.), (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (80,00 мг, 0,186 ммоль, 1,00 экв.) и DIPEA (72,04 мг, 0,557 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (3,00 мл) добавляли HATU (105,97 мг, 0,279 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали смесь и очищали остаток на колонке C18, используя смесь ACN:вода (7:3). В результате получали 40 мг (32,82%) соединения **D** в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 656.

*Стадия 4: Получение 1-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (**I-80**)*

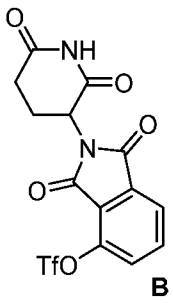


К раствору соединения **D** (40,00 мг, 0,061 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (0,30 мл, 4,039 ммоль, 66,22 экв.). Перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. В результате получали 120 мг неочищенного соединения **I-80** в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 600.

Получение 4-(5-аминопент-1-ин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион трифторацетата (I-81)

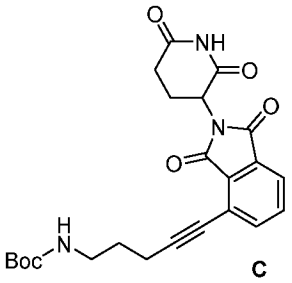


*Стадия 1: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-илтрифторметансульфоната (**B**)*



К перемешанной смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-диона (**A**, 2,00 г, 7,293 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (21,00 мл) добавляли ТЭА (2,28 мл, 16,403 ммоль, 2,25 экв.) и пиридин (2,28 мл, 28,326 ммоль, 3,88 экв.). Охлаждали реакционную смесь до 0 °C, затем по каплям добавляли трифлатный ангидрид (3,09 г, 10,940 ммоль, 1,50 экв.). Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Полученную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (50 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре. Фильтровали полученную смесь и промывали осадок на фильтре ДХМ (10 мл) с получением соединения **B** (1,92 г, 58,32%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 407.

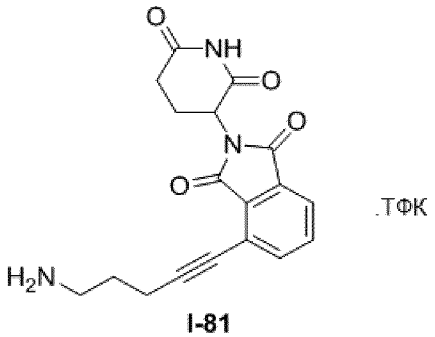
*Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]карбамата (**C**)*



C

К перемешанному раствору соединения **B** (1,60 г, 3,938 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-(пент-4-ин-1-ил)карбамата (2,02 г, 11,027 ммоль, 2,80 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли CuI (75,00 мг, 0,394 ммоль, 0,10 экв.), DIEA (6,86 мл, 53,074 ммоль, 10,00 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (276,41 мг, 0,394 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 70 °C. Фильтровали реакционную смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc (3 x 10 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и растворяли остаток в воде (200 мл), и экстрагировали EtOAc (2 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (2:1), с получением соединения **C** (1,12 г, 64,72%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 440.

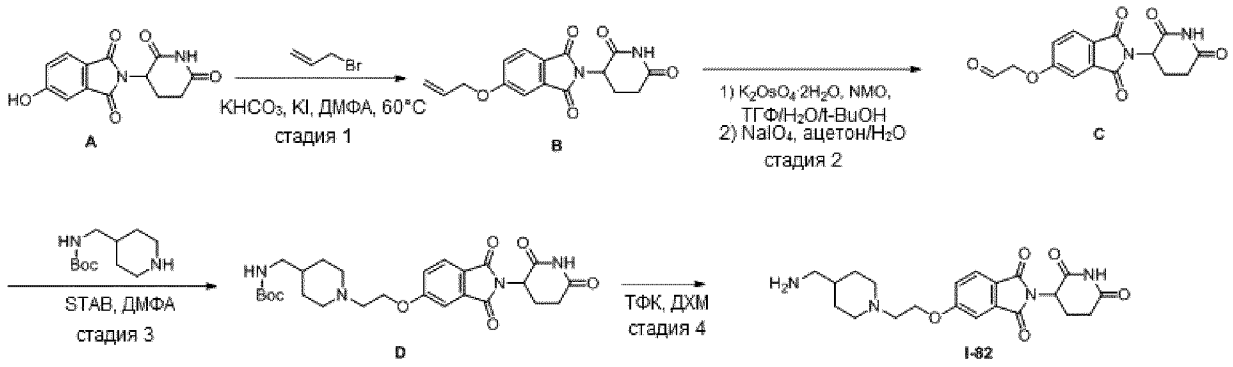
*Стадия 3: Получение трифторацетата 4-(5-аминопент-1-ин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-81**)*



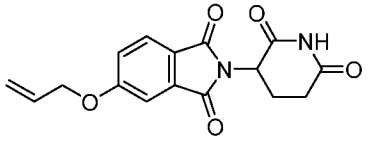
I-81

К перемешанному раствору соединения **C** (1,10 г, 2,503 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (6 мл) добавляли ТФК (3,00 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения **I-81** (890 мг, 91,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,15 (с, 1H), 7,97 – 7,73 (м, 6H), 5,14 (дд, 1H), 3,09 – 2,97 (м, 2H), 2,96 – 2,84 (м, 1H), 2,67 (т, 3H), 2,62 – 2,54 (м, 1H), 2,12 – 2,02 (м, 1H), 1,82 – 1,94 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 340,12.

Получение 5-[2-[4-(аминометил)пиперидин-1-ил]этокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-82)



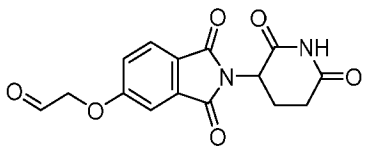
*Стадия 1: Получение 5-(2-бромэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**B**)*



B

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-дион (**A**, 300 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв.), $KHCO_3$ (164 мг, 1,64 ммоль, 1,50 экв.) и аллилбромид (198 мг, 1,64 ммоль, 1,50 экв.) растворяли в ДМФА (15,00 мл). Затем в смесь добавляли KI (18 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при 60 °C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 20 мл воды, затем экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя очищали остаток колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире (50%, об./об.), с получением соединения **B** (200 мг, 47,9%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 315.

*Стадия 2: Получение 2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетальдегида (**C**)*

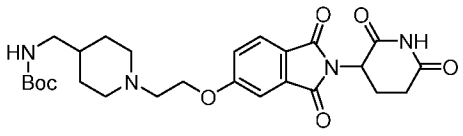


C

К смеси *t*-BuOH (5,00 мл)/вода (5,00 мл)/ТГФ (1,00 мл) добавляли соединение **B** (250 мг, 0,80 ммоль, 1,00 экв.), NMO (99 мг, 0,80 ммоль, 1,5 экв.) и дигидрат K_2OsO_4 (15 мг, 0,04 ммоль, 0,050 экв.). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, после чего остался прозрачный раствор. Гасили реакцию насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным

солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток растворяли в смеси воды (5,00 мл) и ацетона (5,00 мл) вместе с $NaIO_4$ (255,20 мг, 1,19 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем удаляли растворитель под вакуумом. Суспендировали остаток в 20 мл EtOAc. После фильтрации концентрировали оставшуюся жидкость под вакуумом и очищали остаток препаративной ТСХ (EtOAc/петролейный эфир = 1: 1, об./об.) с получением соединения **C** (120 мг, 47,7%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M-H]^-$ = 315.

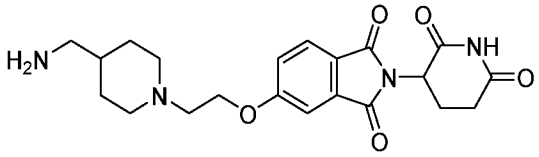
*Стадия 3: Получение трет-бутил-N-[[1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-ил]метил]карбамата (**D**)*



D

К раствору соединения **C** (120 мг, 0,379 ммоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил-*N*-(пиперидин-4-илметил)карбамата (81 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10,00 мл) одной порцией добавляли STAB (120 мг, 0,569 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: вода в ACN, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **D** (130 мг, 66,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 515.

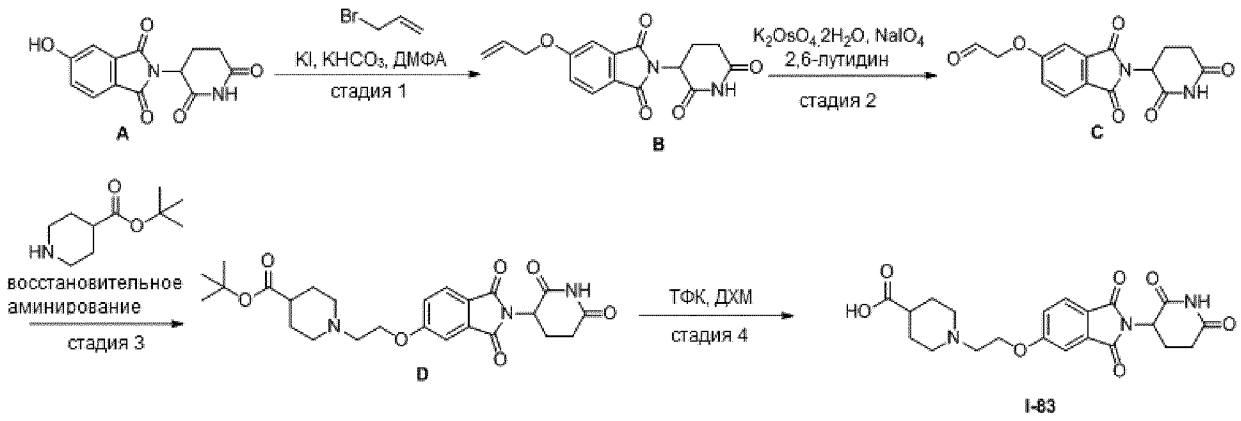
*Стадия 4: Получение 5-[2-[4-(аминометил)пиперидин-1-ил]этокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-82**)*



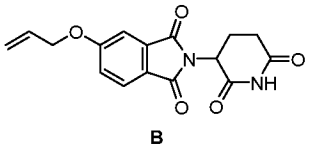
I-82

Соединение **D** (130,00 мг, 1,00 экв.) суспендировали в ДХМ (10,00 мл) и добавляли ТФК (1,00 мл). Перемешивали прозрачный раствор при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении и использовали остаток, соединение **I-82**, без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 415.

Получение 1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (I-83)



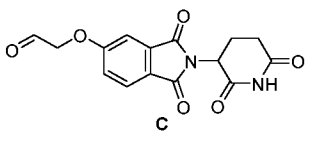
*Стадия 1: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(проп-2-ен-1-илокси)изоиндол-1,3-диона (**B**)*



B

К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (**A**, 5,48 г, 19,983 ммоль, 1,00 экв.) и аллилбромида (3,63 г, 29,975 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (50,00 мл) добавляли KI (331,72 мг, 1,998 ммоль, 0,1 экв.) и $KHCO_3$ (3,00 г, 29,975 ммоль, 1,5 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 12 часов при 65 °C, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 60 мл), сушили над безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан/EtOAc (1:1), с получением соединения **B** (6,7 г, неочищенное) в виде желто-зеленого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 315.

*Стадия 2: Получение 2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетальдегида (**C**)*

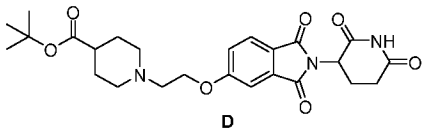


C

К раствору соединения **B** (3,14 г, 9,991 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (30,00 мл) добавляли $NaIO_4$ (10,68 г, 49,953 ммоль, 5,00 экв.), воду (3,00 мл) и 2,6-лутидин (3,21 г, 29,972 ммоль, 3 экв.). К полученной смеси добавляли дигидрат K_2OsO_4 (0,37 г, 0,999 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Гасили реакцию водой и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные

органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали соединение **C** (1,83 г, 57,92%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 317.

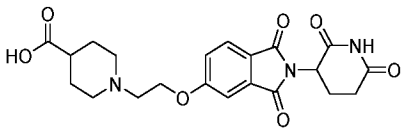
*Стадия 3: Получение трет-бутил-1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-карбоксилата (**D**)*



D

К раствору соединения **C** (1,83 г, 5,786 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперидин-4-карбоксилата (1,07 г, 5,786 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (35,00 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (3,68 г, 17,359 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. После обработки водой, экстракции с ДХМ и концентрирования при пониженном давлении очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **D** (1,16 г, 41,29%) в виде почти белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 401.

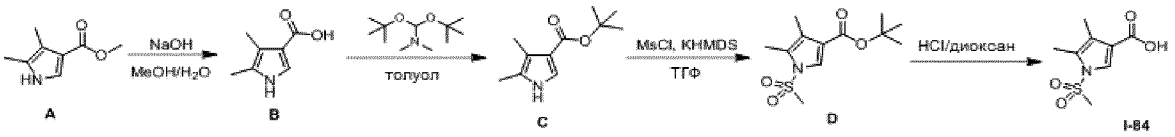
*Стадия 4: Получение 1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (**I-83**)*



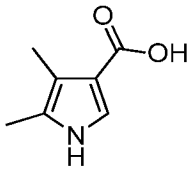
I-83

К раствору соединения **D** (1,16 г, 2,389 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли ТФК (10,00 мл, 134,630 ммоль, 34,18 экв.). Перемешивали реакционную смесь в течение 5 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN/0,1% муравьиная кислота в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **I-83** (845 мг, 73,42%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,37 (дд, 1H), 5,12 (дд, 1H), 4,31 (т, 2H), 3,02 – 2,85 (м, 3H), 2,79 (т, 2H), 2,66 - 2,60 (м, 1H), 2,59 - 2,54 (м, 1H), 2,29 - 2,12 (м, 3H), 2,15 - 1,99 (м, 1H), 1,87 - 1,75 (м, 2H), 1,66 – 1,47 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 430,15.

Получение 4,5-диметил-1-(метилсульфонил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-1H-пиррол-3-карбоксамида (I-84)



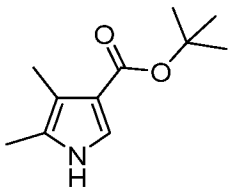
*Стадия 1: Получение 4,5-диметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (**B**)*



B

К раствору метил-4,5-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилата (**A**, 500 мг, 3,26 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (261,12 мг, 6,53 ммоль) в воде (1 мл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 36 часов. Добавляли 2 M раствор хлористоводородной кислоты (10 мл) и воду (10 мл) и экстрагировали реакционную смесь EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **B** (400 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 140,1.

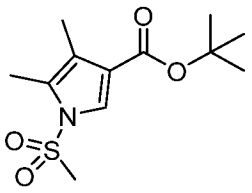
*Стадия 2: Получение трет-бутил-4,5-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилата (**C**)*



C

К раствору соединения **B** (400 мг, 2,87 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли 1,1-ди-трет-бутокси-N,N-диметилметиламин (2,92 г, 14,37 ммоль, 3,45 мл). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали реакционную смесь EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO; силикагелевая флэш-колонка SepaFlash 12 г, элюент: градиент 0-80% EtOAc/петролейный эфир, 35 мл/мин) и концентрировали под вакуумом с получением соединения **C** (200 мг, 983,32 мкмоль, выход 34,21%) в виде красного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 196,2.

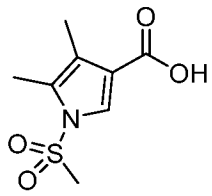
*Стадия 3: Получение трет-бутил-4,5-диметил-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксилата (**D**)*



D

К раствору соединения **C** (120 мг, 0,62 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли KHMDS (1 M, 1,84 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Через 0,5 часа добавляли метансульфонилхлорид (140,80 мг, 1,23 ммоль, 95,14 мкл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали реакционную смесь EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO; силикагелевая флэш-колонка SepaFlash X g, элюент: градиент 0-50% EtOAc/петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением соединения **D** (80 мг, 263,40 мкмоль, выход 42,86%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H-56]^+$ = 218,1.

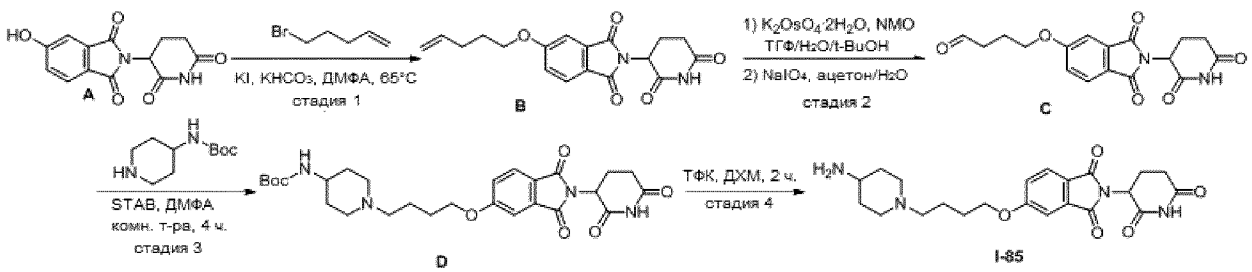
*Стадия 4: Получение 4,5-диметил-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (**I-84**)*



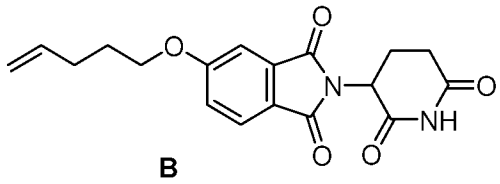
I-84

К раствору соединения **D** (80 мг, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4 M раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (2 мл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **I-84** (50 мг, неочищенное) в виде пурпурного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z = $[M+H]^{+}$ = 218,2.

Получение 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)бутокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-85)



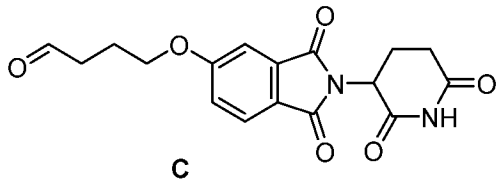
*Стадия 1: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пент-4-ен-1-илокси)изоиндол-1,3-диона (**B**)*



B

К перемешанной смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (**A**, 500,00 мг, 1,823 ммоль, 1,00 экв.) и $KHCO_3$ (273,81 мг, 2,735 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (10,00 мл) по частям добавляли 5-бром-1-пентен (326,07 мг, 2,188 ммоль, 1,20 экв.) и KI (30,27 мг, 0,182 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение ночи при 65 °C в атмосфере азота, затем охлаждали и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1) с получением соединения **B** (400 мг, 64,08%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 343.

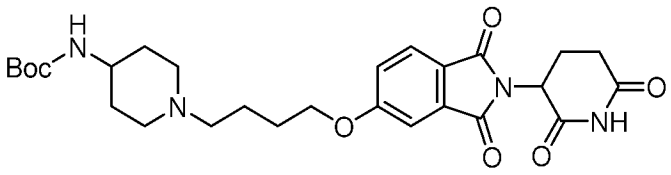
*Стадия 2: Получение 4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]бутаналя (**C**)*



C

К перемешанному раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пент-4-ен-1-илокси)изоиндол-1,3-диона (**B**, 300,00 мг, 0,876 ммоль, 1,00 экв.) в смеси ТГФ (1,00 мл)/вода (5,00 мл)/t-BuOH (5,00 мл) по частям добавляли NMO (153,98 мг, 1,314 ммоль, 1,50 экв.) и дигидрат K_2OsO_4 (32,29 мг, 0,088 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Затем добавляли $NaIO_4$ (374,86 мг, 1,753 ммоль, 2,00 экв.), воду (0,50 мл) и ацетон (5,00 мл) и перемешивали полученную смесь еще 2 часа при комнатной температуре. После обработки водным раствором тиосульфата натрия и экстракции с ДХМ концентрировали полученный раствор при пониженном давлении с получением соединения **C** (300 мг, 99,43%) в виде почти белого твердого вещества. Напрямую использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 345.

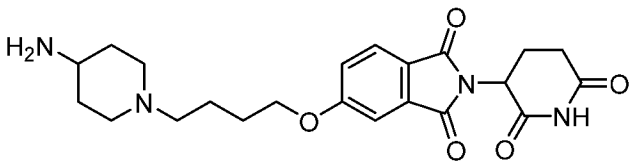
*Стадия 3: Получение трет-бутил-N-[1-(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]бутил)пиперидин-4-ил]карбамата (**D**)*



D

К перемешанному раствору 4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]бутаналя (**C**, 270,00 мг, 0,784 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (5,00 мл) по частям добавляли STAB (249,29 мг, 1,176 ммоль, 1,50 экв.) и трет-бутил-N-(пиперидин-4-ил)карбамат (157,05 мг, 0,784 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 10 мл), сушили над безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH 10:1) с получением соединения **D** (130 мг, 31,36%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 529.

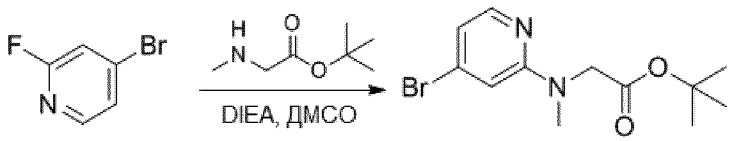
*Стадия 4: Получение 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)бутокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-85**)*



I-85

Раствор трет-бутил-N-[1-(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]бутил)пиперидин-4-ил]карбамата (**D**, 120,00 мг, 0,227 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (1,00 мл) в ДХМ (4,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. В результате получали соединение **I-85** (130 мг, 93,55%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 429.

Получение трет-бутил-2-[(4-бром-2-пиридил)метиламино]ацетата (I-86)

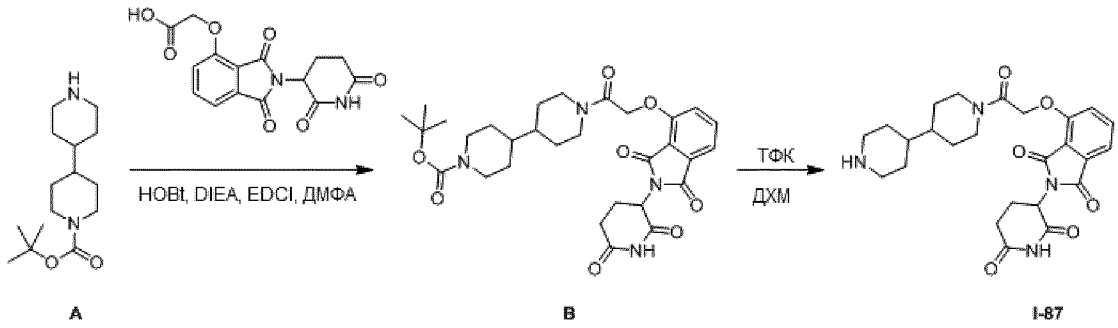


A **I-86**

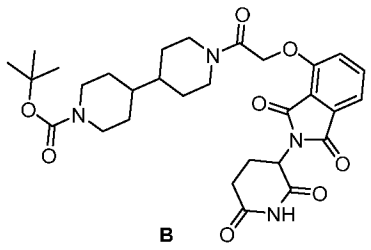
К раствору 4-бром-2-фторпиридина (**A**, 28 г, 159,10 ммоль) и трет-бутил-2-(метиламино)ацетата (34,68 г, 190,92 ммоль, HCl) в ДМСО (200 мл) добавляли DIEA (41,13 г,

318,21 ммоль, 55,43 мл). Перемешивали смесь при 120 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (2 л) и экстрагировали EtOAc (500 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (500 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, петролейный эфир/EtOAc от 10:1 до 5:1) с получением соединения **I-86** (35 г, 104,59 ммоль, 65,74%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 301,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,86 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,66 - 6,65 (м, 1H), 6,62 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 1,35 (с, 9H) м.д.

Получение 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-оксо-2-[4-(4-пиперидил)-1-пиперидил]этокси]изоиндолин-1,3-диона (I-87)

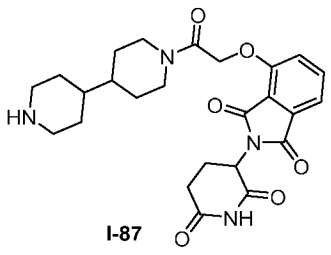


*Стадия 1: Получение трет-бутил-4-[1-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]-4-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (**B**)*



К раствору трет-бутил-4-(4-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилата (**A**, 730 мг, 2,72 ммоль), HOBt (551,28 мг, 4,08 ммоль), DIEA (1,76 г, 13,60 ммоль, 2,37 мл) и 2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиуксусной кислоты (903,72 мг, 2,72 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли EDCI (782,11 мг, 4,08 ммоль). Затем перемешивали смесь при 25 °C в течение 8 часов. Добавляли воду (30 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (45 мл x3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографией (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN). Затем концентрировали раствор для удаления ACN и экстрагировали остаток EtOAc (30 мл x3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **B** (820 мг, 1,41 ммоль, выход 51,74%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M-100]^+$ = 483,2.

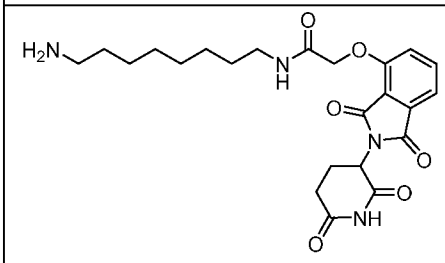
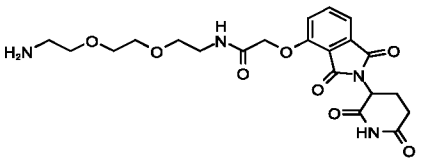
*Стадия 2: Получение 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-оксо-2-[4-(4-пиперидил)-1-пиперидил]этокси]изоиндолин-1,3-диона (**I-87**)*



I-87

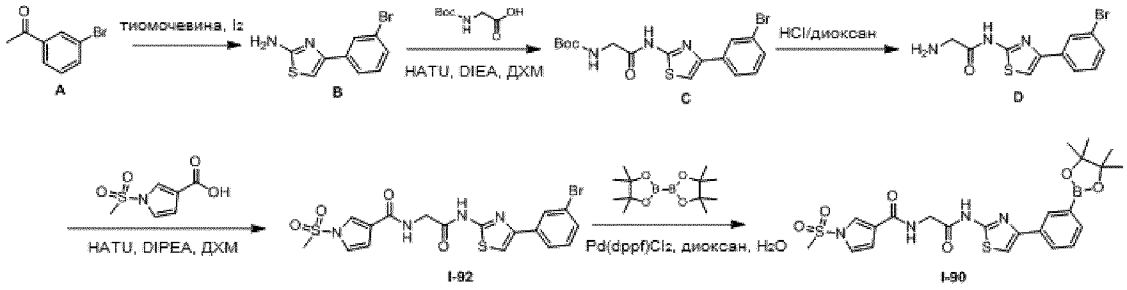
К раствору соединения **B** (750 мг, 1,29 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл) при 0 °C. Затем перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов, затем концентрировали с получением соединения **I-87** (700 мг, 1,17 ммоль, выход 91,16%, ТФК) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 783,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,37 (с, 1H), 7,82-7,80 (м, 1H), 7,50 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,44 - 4,34 (м, 1H), 4,09 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,90 - 3,79 (м, 2H), 3,03-3,02 (м, 4H), 2,71 - 2,58 (м, 2H), 2,49-2,48 (м, 2H), 2,14 - 2,06 (м, 1H), 2,05 (с, 1H), 1,71 (с, 2H), 1,62-1,61 (м, 2H), 1,23-1,22 (м, 4H), 1,10 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H) м.д.

Таблица 8. Следующие промежуточные соединения получали таким же образом, как описано для получения соединения **I-87**.

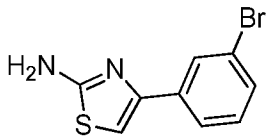
Структура	**№**	**Название**	**ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$**
	I-88	N-(8-аминооктил)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамид	459,4
	I-89	N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамид	463,25

Получение 1-(метилсульфонил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-1H-пиррол-3-карбоксамида (I-90) и N-(2-((4-(3-

бромфенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамида (I-92)



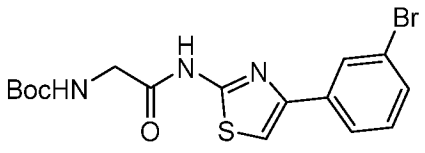
*Стадия 1: Получение 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амина (**B**)*



B

К смеси 1-(3-бромфенил)этанона (**A**, 473 г, 2,38 моль, 313,25 мл) и тиомочевины (361,78 г, 4,75 моль) добавляли I_2 (603,14 г, 2,38 моль, 1 экв.). Перемешивали смесь при 110 °C в течение 16 часов. После охлаждения растирали реакционную смесь с МТБЭ (5 л) и затем фильтровали для удаления непрореагировавшего иода и ацетофенона. Осадок на фильтре суспендировали в ледяной воде (4 л) и обрабатывали 25% водным раствором аммиака до pH 9-10. Перемешивали суспензию при 25 °C в течение 15 минут, затем фильтровали и промывали водой (1 л) с получением влажного твердого вещества. Полученное вещество растворяли в EtOAc (4 л) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 л x 2) и насыщенным солевым раствором (1 л). Слой EtOAc сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Перемешивали остаток со смесью петролейный эфир/EtOAc 100:1 (4 л) при 25 °C в течение 3 часов, затем фильтровали суспензию и промывали осадок на фильтре петролейным эфиром (1 л) и сушили под вакуумом с получением соединения **B** (450 г, 1,69 моль, выход 71,20%, чистота 95,93%) в виде розового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,98-7,97 (м, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,43-7,42 (м, 1H), 7,34 - 7,30 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (с, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z: [^{79}Br M+H$^+$] = 254,9.

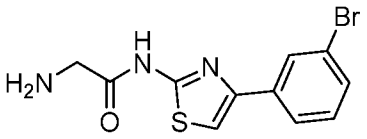
*Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (**C**)*



C

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (82,40 г, 470,34 ммоль), HATU (178,84 г, 470,34 ммоль) и DIEA (151,97 г, 1,18 моль, 204,81 мл) в ДХМ (1 л) добавляли соединение **B** (100,00 г, 391,95 ммоль) и перемешивали смесь при 30 °C в течение 16 часов. Промывали реакционную смесь насыщенным водным раствором лимонной кислоты (500 мл x 4) и насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Растирали остаток с MeOH (200,0 мл) и концентрировали полученную жидкость при пониженном давлении с получением соединения **C** (100 г, 241,89 ммоль, выход 61,71%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,29 (с, 1H), 8,09 - 8,09 (м, 1H), 7,89 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,52 - 7,49 (м, 1H), 7,41 - 7,37 (м, 1H), 7,16 - 7,13 (м, 1H), 3,87 - 3,81 (м, 2H), 1,39 (с, 9H) м.д. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{81}BrM+H]^+$ = 413,8.

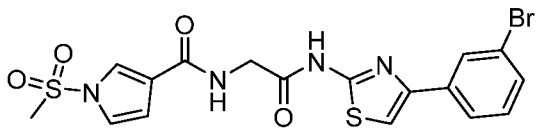
*Стадия 3: Получение гидрохлорида 2-амино-N-(4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)ацетамида (**D**)*



D

Смесь соединения **C** (10 г, 24,25 ммоль) и 4 M раствора HCl в 1,4-диоксане (100 мл) перемешивали при 30 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом с получением соединения **D** (8,4 г, неочищенное, HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 313,8

*Стадия 4: Получение N-(2-((4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамида (**I-92**)*

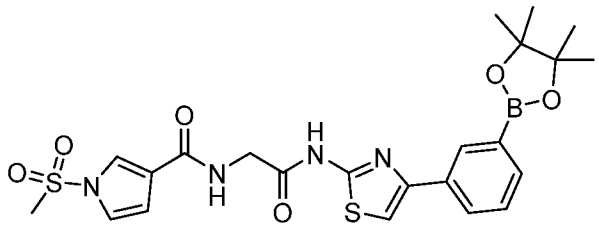


I-92

К раствору соединения **D** (8,4 г, 24,09 ммоль) и 1-метилсульфонилпиррол-3-карбоновой кислоты (5,47 г, 28,91 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли HATU (10,99 г, 28,91ммоль) и DIEA (18,68 г, 144,56 ммоль, 25,18 мл). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 16 часов. Фильтровали полученную суспензию и растирали с МТБЭ (50 мл x 2) с получением осадка на фильтре, который сушили под вакуумом с получением соединения **I-92** (10 г, 20,58 ммоль, выход 85,43%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 - 12,35 (м, 1H), 8,69 - 8,66 (м, 1H), 8,11 -8,10 (м, 1H), 7,92 -7,90 (м, 1H), 7,85 -

7,84 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,53 -7,51 (м, 1H), 7,42 - 7,38 (м, 1H), 7,32 - 7,30 (м, 1H), 6,78 - 6,77 (м, 1H), 4,14 (д, *J* = 6,0 Гц,2H), 3,57 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 484,8

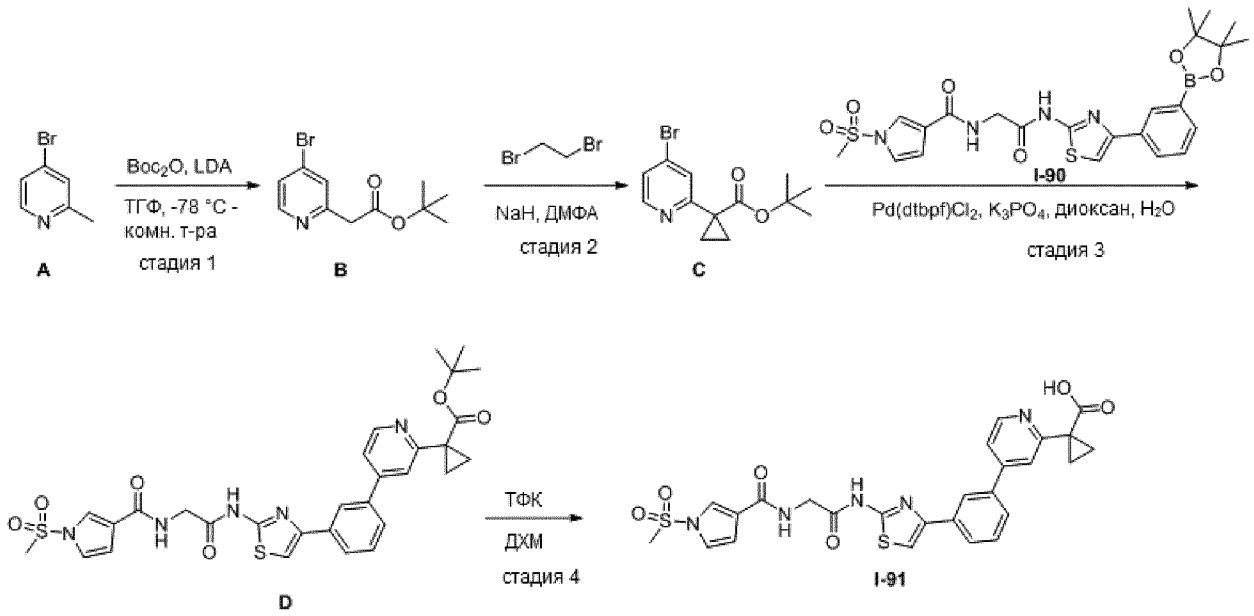
*Стадия 5: Получение 1-(метилсульфонил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-1H-пиррол-3-карбоксамида (**I-90**)*



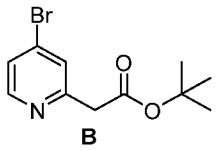
I-90

К раствору соединения **I-92** (1,5 г, 3,10 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,18 г, 4,65 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (227,07 мг, 0,310 ммоль) и KOAc (913,69 мг, 9,31 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов, затем выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 1:1 петролейный эфир/EtOAc (20 мл), фильтровали и концентрировали фильтрат под вакуумом с получением соединения **I-90** (6,5 г, 12,00 ммоль, выход 96,71%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 (с, 1H), 8,67 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,01 (шд, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,44 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,14 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 1,31 (с, 12H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 531,2.

Получение трет-бутил-1-(4-(3-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксилата (I-91)

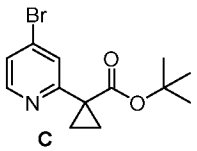


*Стадия 1: Получение трет-бутил-2-(4-бромпиридин-2-ил)ацетата (**B**)*



К раствору 4-бром-2-метилпиридина (**A**, 10 г, 36,9 ммоль) в ТГФ (150 мл) по каплям добавляли LDA (2 М в ТГФ, 100 мл, 200 ммоль) при -78 °С. После добавления перемешивали смесь при -78 °С в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли Boc_2O (14,0 г, 64,2 ммоль) в ТГФ при -78 °С. Перемешивали полученную смесь при 25 °С в течение ночи, затем гасили водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **B** (17,2 г) в виде неочищенного черного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 272.

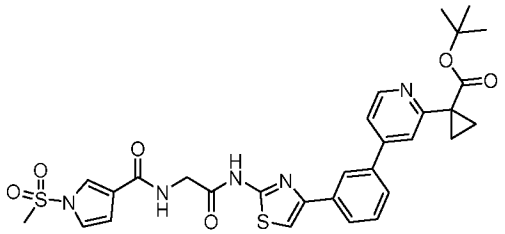
*Стадия 2: Получение трет-бутил-1-(4-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксилата (**C**)*



К раствору соединения **B** (5,0 г, 18,45 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NaH (1,5 г, 37,5 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. Перемешивали смесь при указанной температуре в течение 1 часа, затем по каплям добавляли 1,2-дибромэтан (6,8 г, 37,5 ммоль) при 0 °С. Перемешивали полученную смесь при 25 °С в течение 1 часа. Гасили реакционную смесь, добавляя воду (200 мл), затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на

силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (2:1), с получением соединения **C** (3,7 г, 12,4 ммоль, выход 67,5%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 298.

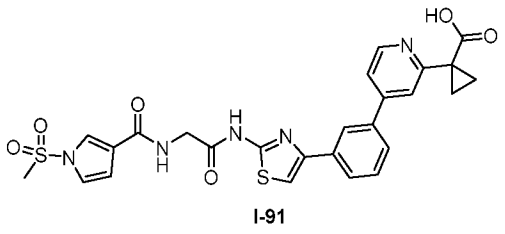
*Стадия 3: Получение трет-бутил-1-(4-(3-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксилата (**D**)*



D

Смесь соединения **C** (618,4 мг, 2,07 ммоль), **I-90** (1,0 г, 1,88 ммоль), K_3PO_4 (800,4 мг, 3,77 ммоль) и ди-*трет*-бутил(циклопентил)фосфана дихлорпалладия (24,57 мг, 0,03 ммоль) в смеси 1,4-диоксан (20 мл)/вода (2 мл) 3 раза дегазировали и продували азотом. Перемешивали реакционную смесь при 80 °C в течение 12 часов, затем гасили водой (20 мл), затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (ACN/0,1% муравьиная кислота) и лиофилизировали с получением соединения **D** (830 мг, 1,33 ммоль, 70,81%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 622.

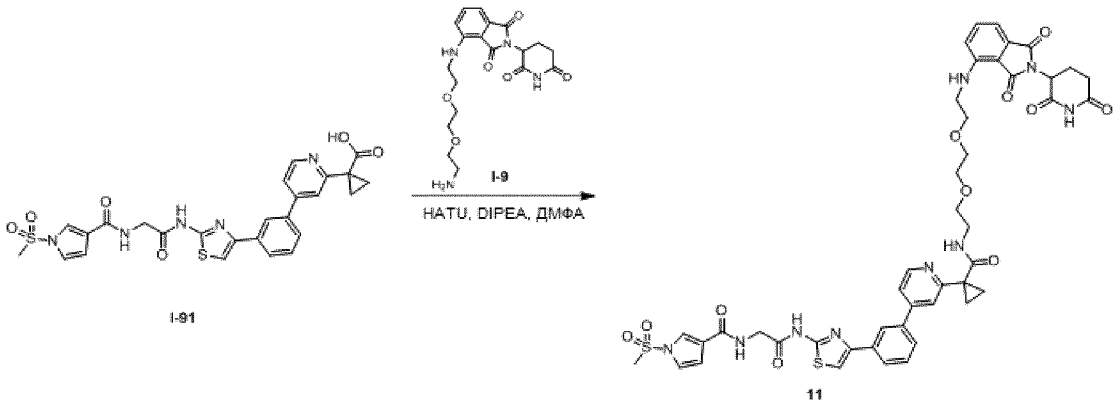
*Стадия 4: Получение 1-(4-(3-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (**I-91**)*



I-91

Смесь соединения **D** (830 мг, 1,33 ммоль) и ТФК (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь и использовали остаток без дополнительной очистки (**I-91**, 1,2 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 566.

Соединение 11. Получение N-[2-[[4-[3-[2-[1-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамида



Раствор 1-[4-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]циклопропанкарбоновой кислоты (**I-91**, 60 мг, 106,08 мкмоль), HATU (121,00 мг, 318,23 мкмоль) и DIEA (68,55 мг, 530,39 мкмоль, 92,38 мкл) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 30 °C в течение 1 часа. К полученной смеси добавляли 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (**I-9**, 55,00 мг, 0,11 ммоль), затем перемешивали при 30 °C в течение 12 часов. Растирали смесь с водой (3 мл) и фильтровали. Очищали осадок на фильтре обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 x 30 мм x 4 мкм; подвижная фаза: [0,225% муравьиная кислота в воде - ACN]; 30%-60%) с получением ***соединения 11*** (21,27 мг, 21,10 мкмоль, выход 19,89%, 98,991%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 952,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,36 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,80 - 7,75 (м, 2H), 7,61 (с, 2H), 7,58 - 7,54 (м, 1H), 7,50 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,08 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,85 (м, 1H), 6,76 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,70 (м, 1H), 6,38 (м, 1H), 4,99 - 4,95 (м, 1H), 4,39 (м, 2H), 3,61 - 3,46 (м, 10H), 3,33 - 3,28 (м, 2H), 3,25 - 3,25 (м, 1H), 3,23 (с, 2H), 2,89 - 2,73 (м, 3H), 2,15 - 2,10 (м, 1H), 1,75 - 1,70 (м, 2H), 1,35 - 1,30 (м, 1H), 1,25 (м, 1H) м.д.

Таблица 9. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 11**.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
12	N-(2-((4-(3-(2-(1-((5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пентил)карбамоил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	906,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,42 (шс, 1H), 11,08 (шс, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,59 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,93-7,84 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,72 (шд, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,67-7,49 (м, 4H), 7,39-7,29 (м, 1H), 7,06-6,96 (м, 2H), 6,79-6,78 (м, 1H), 6,46-6,45 (м, 1H), 5,05-5,04 (м, 1H), 4,15 (шд, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,21-3,10 (м, 4H), 2,88 (м, 1H), 2,56-2,54 (м, 2H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,57-1,43 (м, 4H), 1,41-1,24 (м, 6H) м.д.
13	N-(2-((4-(3-(2-(1-((8-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамидо)октил)карбамоил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1006,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,46 (шс, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,77 - 8,56 (м, 2H), 7,78 (с, 6H), 7,74 - 7,48 (м, 5H), 7,40 - 7,31 (м, 2H), 6,84 - 6,70 (м, 1H), 5,12 - 5,10 (м, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,10 (д, J = 5,2 Гц, 4H), 2,94 - 2,84 (м, 1H), 2,63 - 2,57 (м, 2H), 2,07 - 1,99 (м, 1H), 1,42 - 1,28 (м, 8H), 1,25 - 1,14 (м, 8H) м.д.
14	N-(2-((4-(3-(2-(1-(1'-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетил)-[4,4'-бипиперидин]-1-карбонил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1030,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,79 - 12,12 (м, 1H), 11,39 - 10,89 (м, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82 - 7,69 (м, 3H), 7,65 - 7,56 (м, 2H), 7,50 - 7,40 (м, 2H), 7,36 - 7,21 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 5,13 - 5,01 (м, 3H), 4,63 - 4,51 (м, 1H), 4,26 - 4,12 (м, 3H), 3,94 - 3,86 (м, 1H), 3,69 - 3,64 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,90 - 2,76 (м, 3H), 2,61 (с, 4H), 2,08 - 1,98 (м, 1H), 1,74 - 1,57 (м, 2H), 1,50 - 1,25 (м, 7H), 1,18 - 1,03 (м, 3H), 0,90 - 0,71 (м, 2H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
97	N-[2-[[4-[3-[2-[1-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этил-метил-амино]этилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	921,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11,07 (шс, 1H), 8,69 - 8,68 (м, 1H), 8,57 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,66 (м, 5H), 7,61 - 7,49 (м, 3H), 7,38 - 7,28 (м, 1H), 7,06 - 6,92 (м, 2H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 6,60 - 6,69 (м, 1H), 5,02 - 5,01 (м, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,27 - 3,22 (м, 4H), 2,93 - 2,81 (м, 2H), 2,62 - 2,56 (м, 5H), 2,22 (с, 3H), 2,07 - 1,95 (м, 1H), 1,49 - 1,37 (м, 2H), 1,35 - 1,26 (м, 2H) м.д.
98	N-(2-((4-(3-(2-(1-((10-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-10-оксодецил)карбамоил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1147,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,98 (с, 1H), 8,74 - 8,52 (м, 3H), 8,40 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,93 - 7,56 (м, 8H), 7,47 - 7,29 (м, 5H), 6,79 - 6,78 (м, 1H), 5,26 - 4,96 (м, 1H), 4,60 - 4,13 (м, 7H), 3,66 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,10 - 3,08 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,29 - 2,18 (м, 1H), 2,14 - 2,00 (м, 2H), 1,92 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 1,49 - 1,26 (м, 8H), 1,17 (с, 10H), 0,93 (с, 9H) м.д.
99	N-(2-((4-(3-(2-(1-((8-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-8-оксооктил)карбамоил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1119,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,98 (с, 1H), 8,75 - 8,52 (м, 3H), 8,44 (с, 1H), 8,07 - 7,57 (м, 9H), 7,47 - 7,29 (м, 5H), 6,79 - 6,78 (м, 1H), 5,27 - 4,96 (м, 1H), 4,60 - 4,10 (м, 7H), 3,71 - 3,55 (м, 5H), 3,10 - 3,08 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,26 - 2,16 (м, 1H), 2,11 - 1,99 (м, 2H), 1,92 - 1,90 (м, 1H), 1,51 - 1,36 (м, 6H), 1,34 - 1,28 (м, 2H), 1,20 (с, 6H), 1,01 - 0,86 (м, 9H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
100	N-(2-((4-(3-(2-(1-((6-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-6-оксогексил)карбамоил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1091,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,07 - 8,97 (м, 1H), 8,77 - 8,54 (м, 3H), 8,48 (с, 1H), 8,08 - 7,83 (м, 5H), 7,77 - 7,59 (м, 4H), 7,47 - 7,34 (м, 5H), 6,82 - 6,81 (м, 1H), 5,16 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,63 - 4,37 (м, 4H), 4,30 - 4,14 (м, 3H), 3,73 - 3,66 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,13 -3,11 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,25 - 2,23 (м, 1H), 2,15 - 2,04 (м, 2H), 1,94 - 1,92 (м, 1H), 1,55 - 1,40 (м, 6H), 1,36 - 1,31 (м, 2H), 1,30 - 1,23 (м, 2H), 0,96 (с, 9H) м.д.
101	N-[2-[[4-[3-[2-[1-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	952,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 - 12,43 (м, 1H), 11,06 (с, 1H), 8,72 - 8,69 (м, 1H), 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,00 - 7,98 (м, 2H), 7,85 - 7,84 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,61 - 7,52 (м, 3H), 7,32 - 7,30 (м, 1H), 7,11 - 7,10 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,84 - 6,83 (м, 1H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 5,04 - 5,00 (м, 1H), 4,15 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,51 - 3,43 (м, 8H), 3,28 - 3,25 (м, 4H), 2,91 - 2,81 (м, 1H), 2,58 - 2,57 (м, 2H), 1,99 - 1,96 (м, 1H), 1,41 - 1,39 (м, 2H), 1,32 - 1,29 (м, 2H) м.д.
102	N-[2-[[4-[3-[2-[1-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этилсульфонил]этилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	956,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,46 - 12,42 (м, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,72 - 8,89 (м, 1H), 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 - 8,25 (м, 1H), 8,08 - 8,05 (м, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 7,76 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,64 - 7,55 (м, 3H), 7,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,11 - 7,05 (м, 2H), 6,85 - 6,77 (м, 2H), 5,07 - 5,02 (м, 1H), 4,14 (д, J = 3,6 Гц, 2H), 3,75 - 3,72 (м, 2H), 3,58 - 3,54 (м, 5H), 3,47 - 3,44 (м, 2H), 3,38 - 3,37 (м, 2H), 2,90 - 2,83 (м, 1H), 2,58 - 2,57 (м, 2H), 2,02 - 1,99 (м, 1H), 1,43 - 1,42 (м, 2H), 1,31 - 1,30 (м, 2H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
103	N-(2-((4-(3-(2-(1-((4-((3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропил)сульфонил)бутил)карбамоил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	998,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11,07 (с, 1H), 8,69 - 8,66 (м, 1H), 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,00 - 7,98 (м, 1H), 7,90 7,87 (м, 1H), 7,85 - 7,84 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 - 7,56 (м, 4H), 7,31 - 7,30 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 6,74 - 6,71 (м, 1H), 5,07 -5,02 (м, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,15 - 3,08 (м, 8H), 2,92 - 2,83 (м, 2H), 2,05 - 1,93 (м, 3H), 1,67 - 1,62 (м, 2H), 1,57 - 1,52 (м, 2H), 1,40 - 1,39 (м, 2H), 1,30 - 1,28 (м, 2H) м.д.
104	N-[2-[[4-[3-[2-[1-[6-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]амино]гексилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	920,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11,33 - 10,73 (м, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 - 7,51 (м, 4H), 7,35 - 7,29 (м, 1H), 7,08 - 7,02 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,84 - 6,77 (м, 2H), 5,02 - 5,01 (м, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,15 - 3,05 (м, 4H), 2,93 - 2,80 (м, 1H), 2,59 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,04 - 1,93 (м, 1H), 1,48 - 1,46 (м, 4H), 1,41 - 1,37 (м, 2H), 1,35 - 1,23 (м, 6H) м.д.
105	N-[2-[[4-[3-[2-[1-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]амино]бутилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	892,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d$_6$) δ = 12,61 - 12,21 (м, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 - 7,50 (м, 4H), 7,33 - 7,31 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,92 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,83 - 6,76 (м, 2H), 5,04 - 5,02 (м, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,16 - 3,14 (м, 4H), 2,95 - 2,79 (м, 1H), 2,62 - 2,56 (м, 2H), 2,04 - 1,94 (м, 1H), 1,55 (с, 4H), 1,43 - 1,27 (м, 4H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
106	N-(2-((4-(3-(2-(1-((4-((3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)бутил)карбамоил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	963,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 - 12,40 (м, 1H), 11,09 (с, 1H), 9,18 - 9,06 (м, 1H), 8,74 - 8,62 (м, 2H), 8,34 - 8,25 (м, 1H), 8,06 - 8,00 (м, 1H), 7,89 - 7,82 (м, 3H), 7,80 - 7,70 (м, 3H), 7,64 - 7,58 (м, 2H), 7,35 - 7,31 (м, 1H), 7,16 - 7,11 (м, 1H), 7,09 - 7,04 (м, 1H), 6,80 - 6,77 (м, 1H), 6,75 - 6,69 (м, 1H), 5,09 - 5,04 (м, 1H), 4,18 - 4,14 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,40 - 3,35 (м, 2H), 3,21 - 3,09 (м, 5H), 2,91 - 2,86 (м, 1H), 2,74 - 2,71 (м, 3H), 2,64 - 2,58 (м, 3H), 2,07 - 2,00 (м, 1H), 1,98 - 1,87 (м, 2H), 1,64 - 1,53 (м, 2H), 1,49 - 1,41 (м, 4H), 1,37 - 1,32 (м, 2H) м.д.
107	N-(2-((4-(3-(2-(1-(3-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)азетидин-1-карбонил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	891,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ =12,43 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,68 (д, J =6,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J =4,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,31 - 8,25 (м, 1H), 8,02 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J =4,0 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,59 - 7,62 (м, 1H), 7,36 (д, J =4,0 Гц, 1H), 7,33 - 7,31 (м, 1H), 7,22 - 7,19 (м, 1H), 5,22 - 5,11 (м, 1H), 4,25 - 4,23 (м, 2H), 4,15 (д, J =4,0 Гц, 2H), 4,06 (д, J =4,0 Гц, 2H), 3,83 - 3,76 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,25 - 3,20 (м, 1H), 2,98 - 2,85 (м, 2H), 2,64 - 2,58 (м, 2H), 2,65 - 2,57 (м, 1H), 2,05 - 2,10 (м, 1H), 1,41 (с, 4H) м.д.
108	N-[2-[[4-[3-[2-[1-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	1123,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,02 - 8,94 (м, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,63 - 8,53 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,01 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,88 - 7,79 (м, 2H), 7,72 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,55 (м, 3H), 7,49 - 7,35 (м, 6H), 7,34 - 7,29 (м, 1H), 6,78 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,56 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,35 (м, 3H), 4,28 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,15 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,64 - 3,45 (м, 13H), 2,43 (с, 3H), 2,13 - 1,85 (м, 2H), 1,47 - 1,24 (м, 4H), 0,92 (с, 9H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
109	N-[4-[3-(2-[1-[3-([[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]метил)азетидин-1-карбонил]циклопропил]пиридин-4-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамид	891,30	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,40 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,83 (д, J = 18,8 Гц, 2H), 7,73 (с, 2H), 7,60 (с, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,43 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,85 (с, 1H), 3,73 (с, 1H), 3,59 (с, 4H), 3,05 - 2,91 (м, 1H), 2,86 (с, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,42 (с, 1H),1,98 (с, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,27 (д, J = 24,6 Гц, 1H),
110	N-[2-[[4-[3-[2-[1-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	1167,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,02 - 8,94 (м, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,63 - 8,55 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,07 - 7,95 (м, 2H), 7,88 - 7,79 (м, 2H), 7,73 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,55 (м, 3H), 7,48 - 7,36 (м, 6H), 7,34 - 7,29 (м, 1H), 6,78-6,77 (м, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,59 - 4,53 (м, 1H), 4,45 - 4,34 (м, 3H), 4,27 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,15 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,98 - 3,92 (м, 2H), 3,67 - 3,61 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,55 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,49 - 3,41 (м, 8H), 3,27 - 3,23 (м, 2H), 2,45 - 2,42 (м, 3H), 2,10 - 2,03 (м, 1H), 1,93-1,87 (м, 1H), 1,48 - 1,28 (м, 4H), 0,93 (с, 9H) м.д.
111	N-[2-[[4-[3-[2-[1-[2-[2-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксиацетил]амино]этил-метиламино]этилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	979,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (шс, 1H), 11,10 (шс, 1H), 8,71 - 8,65 (м, 1H), 8,58 (д, J =5,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 2H), 8,07 - 8,02 (м, 1H), 8,01 - 7,96 (м, 1H), 7,88 - 7,79 (м, 4H), 7,73 - 7,68 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,61 - 7,54 (м, 2H), 7,38 (д, J =2,0 Гц, 1H), 7,35 - 7,30 (м, 2H), 6,79 - 6,76 (м, 1H), 5,15 - 5,07 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,18 - 4,12 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,23 - 3,13 (м, 3H), 2,93 - 2,82 (м, 1H), 2,63 - 2,57 (м, 2H), 2,44 - 2,37 (м, 5H), 2,15 (с, 3H), 2,09 - 1,97 (м, 1H), 1,44 - 1,37 (м, 2H), 1,33 - 1,26 (м, 2H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
112	N-(2-((4-(3-(2-(1-((2-((2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)этокси)этил)(метил)амино)этил)карбамоил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	966,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,68 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,61 - 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,00 - 7,99 (д, J = 8,0Гц, 1H), 7,86 - 7,85 (д, J = 2,0Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,79 - 7,68 (м, 4H), 7,65 - 7,56 (м, 2H), 7,45 - 7,42 (м, 2H), 7,33 - 7,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,79 - 6,78 (м, 1H), 5,09 - 5,05 (м, 1H), 4,27 - 4,22 (м, 2H), 4,18 - 4,15 (м, 2H), 3,68 - 3,63 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,49 - 3,44 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 3,21 - 3,15 (м, 3H), 2,91 - 2,81 (м, 1H), 2,47 - 2,40 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 1,43 - 1,38 (м, 2H), 1,33 - 1,25 (м, 2H) м.д.
114	N-(2-((4-(3-(2-(1-((1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)пиперидин-4-ил)карбамоил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	948,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (шс, 1H), 11,1 (с, 1H), 8,77 - 8,64 (д, J = 6,0Гц, 1H), 8,63 - 8,56 (д, J = 5,2Гц, 1H), 8,10 - 8,08 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,02 - 8,00 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,85 - 7,81 (м, 3H), 7,81 - 7,73 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,62 - 7,58 (м, 3H), 7,45 - 7,44 (м, 1H), 7,40 - 7,24 (м, 2H), 6,82 - 6,75 (м, 1H), 5,16 - 5,07 (м, 1H), 4,29 - 4,23 (д, J = 6,0Гц, 2H), 4,18 - 4,13 (м, 2H), 3,71 - 3,66 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,48 - 3,43 (м, 2H), 2,95 - 2,79 (м, 4H), 2,73 - 2,69 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,22 - 1,97 (м, 3H), 1,78 - 1,68 (м, 2H), 1,40 - 1,36 (м, 2H), 1,36 - 1,35 (м, 3H) м.д.
128	N-[2-[[4-[3-[2-[1-[2-[2-[2-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	1010,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,44 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,60 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,06 - 7,93 (м, 3H), 7,87 - 7,71 (м, 4H), 7,68 - 7,55 (м, 3H), 7,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,78-6,77(м, 1H), 5,13-5,08 (м, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,49 - 3,38 (м, 8H), 3,28 - 3,24 (м, 4H), 2,96 - 2,79 (м, 1H), 2,64 - 2,52 (м, 2H), 2,11 - 1,95 (м, 1H), 1,42 - 1,40 (м, 2H), 1,336 - 1,30 (м, 2H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
129	N-[2-[[4-[3-[2-[1-[8-[[2-[2-(1-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]октилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	1020,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,41 (с, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,92 - 7,79 (м, 5H), 7,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,55 (м, 3H), 7,49 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 (м, 1H), 6,78 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 5,20-5,15 (м, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,15 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,14 - 3,06 (м, 4H), 3,01 (с, 3H), 2,97 - 2,90 (м, 1H), 2,79 - 2,73 (м, 1H), 2,56-2,55 (м, 1H), 2,13 - 1,99 (м, 1H), 1,45 - 1,35 (м, 6H), 1,33 - 1,29 (м, 2H), 1,18-1,17 (м, 8H) м.д.
132	N-(4-[3-[2-(1-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбонил]циклопропил)пиридин-4-ил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамид	890,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,71 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (дт, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,73 – 7,68 (м, 1H), 7,63 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 5,6, 3,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 3,3, 2,3 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,79 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,55 (с, 4H), 2,92 – 2,82 (м, 1H), 2,59 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 2,57 – 2,53 (м, 3H), 2,05 – 1,97 (м, 1H), 1,54 (к, J = 4,1, 3,5 Гц, 2H), 1,44 (к, J = 4,5, 3,9 Гц, 2H)
133	N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этил)-1-[4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид	864,15	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,45 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,70 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,88 - 7,80 (м, 2H), 7,76 - 7,68 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,57 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 3,3, 2,3 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,97 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,03 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 1,45 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 1,32 (т, J = 3,4 Гц, 2H),

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
134	N-[4-[3-(2-[1-[4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]метил)пиперазин-1-карбонил]циклопропил]пиридин-4-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамид	987,55	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,48 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,71 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,01 (дт, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,82 - 7,72 (м, 2H), 7,67 - 7,56 (м, 3H), 7,48 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35 - 7,23 (м, 2H), 7,18 (дд, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,16 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,97 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 3,57 (с, 5H), 2,90 (т, J = 11,8 Гц, 3H), 2,61 (с, 1H), 2,42 (с, 2H), 2,09 (д, J = 8,1 Гц, 5H), 1,98 (т, J = 11,6 Гц, 3H), 1,65 (д, J = 13,4 Гц, 2H), 1,51 (к, J = 4,1, 3,5 Гц, 2H), 1,47 - 1,32 (м, 2H), 1,03 (д, J = 12,1 Гц, 2H),
135	N-[4-[3-(2-[1-[4-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пропил)пиперазин-1-карбонил]циклопропил]пиридин-4-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамид	948,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,46 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,70 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,90 – 7,84 (м, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 2H), 7,72 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,66 – 7,55 (м, 2H), 7,44 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,35 – 7,26 (м, 2H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 6,1 Гц, 4H), 3,58 (с, 3H), 2,93 – 2,84 (м, 1H), 2,59 (д, J = 17,8 Гц, 2H), 2,54 (с, 4H) 2,41 (с, 3H), 2,17 (с, 2H), 2,07 – 2,01 (м, 1H), 1,84 (с, 2H), 1,50 (с, 2H), 1,36 (с, 2H).
136	N-[4-[3-(2-[1-[3-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этил)азетидин-1-карбонил]циклопропил]пиридин-4-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамид	905,10	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,46 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,71 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,89 - 7,80 (м, 2H), 7,79 - 7,69 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 10,6, 5,5 Гц, 3H), 7,42 (дд, J = 7,9, 5,1 Гц, 2H), 7,32 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 5,5 Гц, 4H), 4,05 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 3,77 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,54 - 3,43 (м, 1H), 2,88 (т, J = 15,1 Гц, 1H), 2,76 - 2,65 (м, 1H), 2,61 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 2,54 (с, 1H), 1,99 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,35 (с, 2H), 1,34 (с, 2H).

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
139	N-(8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]октил)-1-[4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонил-4,5-диметилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид	976,30	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,42 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,59 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,51 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,03 - 7,98 (м, 1H), 7,89 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 7,74 - 7,69 (м, 1H), 7,67 - 7,50 (м, 4H), 7,07 (с, 1H), 6,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,03 (дд, J = 12,9, 5,5 Гц, 1H), 4,10 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,09 (т, J = 6,8 Гц, 4H), 2,94 - 2,82 (м, 1H), 2,70 - 2,54 (м, 2H), 2,53 (д, J = 1,9 Гц, 3H), 2,36 - 2,29 (м, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,04 - 1,95 (м, 1H), 1,50 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,43 - 1,24 (м, 9H), 1,21 (с, 2H).
140	N-[1-(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]бутил)пиперидин-4-ил]-1-[4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид	976,40	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,47 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,71 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,62 - 8,56 (м, 1H), 8,26 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,01 (дт, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,88 - 7,79 (м, 3H), 7,76 - 7,69 (м, 1H), 7,65 - 7,56 (м, 3H), 7,43 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,38 - 7,29 (м, 2H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,12 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,23 - 4,12 (м, 4H), 3,82 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,08 (с, 2H), 2,96 - 2,82 (м, 2H), 2,68 (п, J = 1,9 Гц, 1H), 2,53 (с, 2H), 2,08 - 2,01 (м, 2H), 1,89 (д, J = 22,7 Гц, 2H), 1,79 - 1,50 (м, 7H), 1,45 - 1,30 (м, 5H).
141	N-[4-(3-[2-[1-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-карбонил)циклопропил]пиридин-4-ил]фенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамид	877,25	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,46 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,71 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,66 - 8,60 (м, 1H), 8,29 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,88 - 7,82 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,2, 3,0 Гц, 2H), 7,70 (д, J = 3,1 Гц, 2H), 7,62 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 7,24 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,18 (дт, J = 6,2, 2,8 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 3,94 (с, 1H),3,59 (с, 3H), 2,88 (ддд, J = 18,0, 13,9, 5,3 Гц, 1H), 2,76 - 2,54 (м, 2H), 2,46 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 2,11 - 1,95 (м, 1H), 1,42 (с, 4H).

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
149	N-[[1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-ил]метил]-1-[4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид	962,15	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,47 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,69 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,01 (дд, J = 10,3, 6,5 Гц, 2H), 7,86 – 7,79 (м, 3H), 7,72 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,65 – 7,57 (м, 3H), 7,43 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,35 – 7,30 (м, 2H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,12 (дд, J = 13,0, 5,5 Гц, 1H), 4,22 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 4,15 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,00 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,85 (д, J = 9,4 Гц, 3H), 2,64 (т, J = 5,8 Гц, 3H), 2,05 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 1,92 (т, J = 11,2 Гц, 2H), 1,58 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 1,49 – 1,43 (м, 1H), 1,38 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 1,33 (к, J = 4,8, 4,0 Гц, 2H), 1,12 (д, J = 12,8 Гц, 2H).
150	N-(2-((4-(3-(2-(1-(4-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбонил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	934,05	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,45 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,71 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,89 - 7,65 (м, 4H), 7,65 - 7,51 (м, 2H), 7,49 - 7,20 (м, 4H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,30 - 4,02 (м, 4H), 3,58 (с, 5H), 3,45 (м, 3H), 2,98 - 2,84 (м, 1H), 2,74 - 2,53 (м, 5H), 2,30 (с, 2H), 2,12 - 1,98 (м, 1H), 1,58 - 1,31 (м, 4H).
151	N-[4-(3-[2-[1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбонил)циклопропил]пиридин-4-ил]фенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамид	945,15	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,47 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,64 (д, J = 38,8 Гц, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (т, J = 4,1 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,32 (т, J = 2,7 Гц, 1H), 7,30 - 7,21 (м, 2H), 6,78 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 5,15 - 4,92 (м, 2H), 4,16 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 3,58 (с, 4H), 2,89 (т, J = 13,1 Гц, 1H), 2,62 (с, 1H), 2,40 (с, 2H), 2,08 - 1,96 (м, 1H), 1,82 - 1,33 (м, 11H), 1,20 (д, J = 26,5 Гц, 1H).

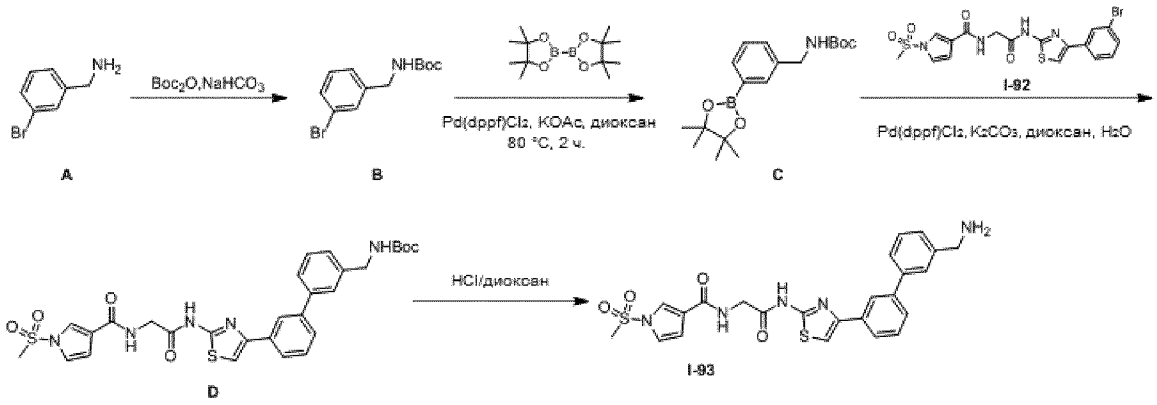
№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
152	N-[5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]-1-[4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид	887,05	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,99 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,36 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,93 - 7,82 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,62 - 7,49 (м, 4H), 7,41 (дт, J = 15,9, 7,9 Гц, 5H), 5,14 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,47 - 4,39 (м, 2H), 4,35 (д, J = 5,8 Гц, 3H), 4,22 (дд, J = 15,9, 5,4 Гц, 1H), 3,70 - 3,61 (м, 4H), 2,71 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,27 - 2,10 (м, 4H), 2,08 - 2,01 (м, 1H), 1,94 - 1,87 (м, 1H), 1,56 - 1,40 (м, 4H), 1,24 (с, 4H), 0,93 (с, 9H).
156	N-[4-[3-(2-[1-[3-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил)азетидин-1-карбонил]циклопропил]пиридин-4-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамид	959,45	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,47 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,70 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,02 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 7,76 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,66 - 7,54 (м, 4H), 7,36 - 7,24 (м, 2H), 7,18 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,71 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 3,58 (с, 5H), 2,89 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,45 (с, 2H), 2,38 (с, 4H), 2,01 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,39 (с, 1H), 1,30 (д, J = 33,2 Гц, 4H).
161	N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)-1-[4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид	865,05	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,42 (с, 1H),11,13 (с, 1H), 8,71 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 2H), 7,97 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,72 - 7,57 (м, 4H), 7,51 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 - 7,29 (м, 2H), 7,21 (дд, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,79 (дд, J = 3,2, 1,6 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,25 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,15 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,62 - 3,48 (м, 5H), 2,98 - 2,80 (м, 1H), 2,65 - 2,44 (м, 2H), 2,11 - 2,00 (м, 1H), 1,42 (т, J = 3,2 Гц, 2H), 1,38 - 1,30 (м, 2H).

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
162	N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этил)-1-[4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]-N-метилциклопропан-1-карбоксамид	878,10	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6)δ 10,85 (с, 1H), δ 8,55 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,18 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71 - 7,59 (м, 2H), 7,59 - 7,46 (м, 3H), 7,40 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,86 - 6,75 (м, 2H), 5,00 (дд, J = 12,2, 5,5 Гц, 1H), 4,22 - 4,14 (м, 2H), 3,59 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,95 (с, 5H), 2,89 - 2,87 (м, 2H), 2,68 - 2,56 (м, 2H), 2,10 - 1,95 (м, 1H), 1,50 (к, J = 4,0, 3,4 Гц, 2H), 1,38 (к, J = 4,5, 4,0 Гц, 2H)
127	N-(6-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]амино]гексил)-1-[4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид	906,40	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,46 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 8,69 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,67 – 7,53 (м, 3H), 7,32 (дд, J = 3,2, 2,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,81 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,79 – 6,72 (м, 2H), 5,80 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,31 – 4,06 (м, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,12 (к, J = 6,5 Гц, 2H), 3,02 – 2,92 (м, 2H), 2,91 – 2,81 (м, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,34 (д, J = 21,8 Гц, 1H), 2,04 – 1,90 (м, 1H), 1,45 (дк, J = 15,9, 8,9, 8,1 Гц, 4H), 1,38 (т, J = 3,0 Гц, 2H), 1,37 – 1,23 (м, 6H).

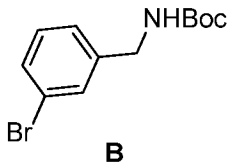
№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
53	N-(6-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]амино]гексил)-1-[4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид	906,20	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,47 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 8,70 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,31 – 8,23 (м, 1H), 8,00 (дт, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (дт, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,63 – 7,55 (м, 2H), 7,37 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 3,3, 2,3 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 3,2, 1,7 Гц, 1H), 6,62 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,58 – 6,52 (м, 1H), 6,30 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 5,01 (дд, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,32 – 4,01 (м, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,12 (к, J = 6,6 Гц, 2H), 2,98 (к, J = 6,5 Гц, 2H), 2,94 – 2,81 (м, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,40 – 2,27 (м, 1H), 2,01 – 1,82 (м, 1H), 1,45 (тд, J = 16,3, 15,3, 8,3 Гц, 4H), 1,38 (т, J = 3,0 Гц, 2H), 1,36 – 1,09 (м, 6H).
169	N-(2-((4-(3-(2-(1-((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)карбамоил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	850,30	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,44 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 8,70 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,06 – 7,90 (м, 2H), 7,88 – 7,84 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,71 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,69 – 7,60 (м, 2H), 7,54 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 3,3, 2,3 Гц, 1H), 7,26 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,70 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,30 – 3,92 (м, 4H), 3,58 (с, 3H), 2,99 – 2,82 (м, 1H), 2,62 (с, 1H), 2,22 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 2,07 – 1,91 (м, 1H), 1,47 – 1,38 (м, 2H), 1,31 (д, J = 3,0 Гц, 2H)
168	N-(2-((4-(3-(2-(1-((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)амино)этил)карбамоил)циклопропил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	850,25	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,03 – 7,88 (м, 2H), 7,83 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,69 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,65 – 7,50 (м, 3H), 7,32 (дд, J = 3,3, 2,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,88 – 6,73 (м, 3H), 5,02 (дд, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,29 – 4,08 (м, 4H), 3,31 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,16 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,93 – 2,73 (м, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,37 – 2,22 (м, 1H), 1,97 (с, 1H), 1,49 – 1,24 (м, 4H)

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
167	N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]амино]этил)-1-[4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид	850,20	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,64 – 8,50 (м, 1H), 8,25 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 8,04 – 7,95 (м, 1H), 7,84 (дд, J = 2,3, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 – 7,59 (м, 3H), 7,55 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,41 – 7,27 (м, 2H), 6,77 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 6,63 (дк, J = 4,4, 2,0 Гц, 2H), 4,97 (дд, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,32 – 4,01 (м, 4H), 3,31 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,19 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,95 – 2,76 (м, 1H), 2,60 (с, 1H), 2,40 – 2,23 (м, 1H), 2,04 – 1,84 (м, 1H), 1,43 (т, J = 3,9 Гц, 2H), 1,30 (к, J = 4,6, 4,0 Гц, 2H)
115	N-[2-[[4-[3-[2-[1-[8-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]амино]октилкарбамоил]циклопропил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	948,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,41 (с, 1H), 11,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,59 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,00 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,91 - 7,83 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 - 7,52 (м, 4H), 7,32 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,86 - 6,74 (м, 2H), 5,05 - 5,00 (м, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,10 (д, J = 6,0 Гц, 4H), 2,88 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 2,59 (д, J = 1,2 Гц, 2H), 2,08 - 1,90 (м, 1H), 1,54 - 1,37 (м, 6H), 1,34 - 1,17 (м, 10H) м.д.

Получение N-(2-((4-(3'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамида (I-93)



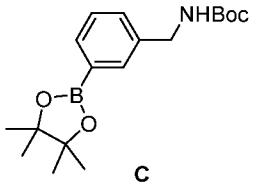
*Стадия 1: Получение трет-бутил-3-бромбензилкарбамата (**B**)*



B

К раствору (3-бромфенил)метиламина (**A**, 3,7 г, 19,89 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $NaHCO_3$ (3,34 г, 39,77 ммоль, 1,55 мл) и Boc_2O (4,77 г, 21,88 ммоль, 5,03 мл). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 16 часов, фильтровали, концентрировали с получением соединения **B** (5,6 г, 16,67 ммоль, 83,85%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H-56]^+$ = 231,9.

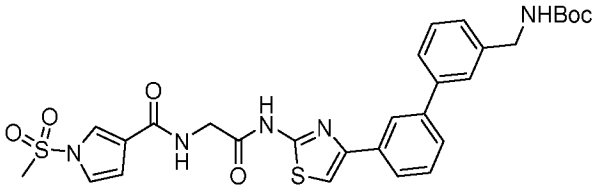
*Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (**C**)*



C

К раствору соединения **B** (5,6 г, 16,67 ммоль), бис(пинакол)диборана (5,08 г, 20,01 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли аддукт циклопентил(дифенил)фосфана дихлорпалладия (II) с ДХМ (1,36 г, 1,67 ммоль) и KOAc (4,91 г, 50,02 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов, затем выливали в воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 3) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (200 мл), и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/EtOAc 1:0-10:1) с получением соединения **C** (5,5 г, 16,51 ммоль, 98,98%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,58 (с, 1H), 7,53 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 3H), 4,13 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,29 (с, 12H).

*Стадия 3: Получение трет-бутил ((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)карбамата (**D**)*

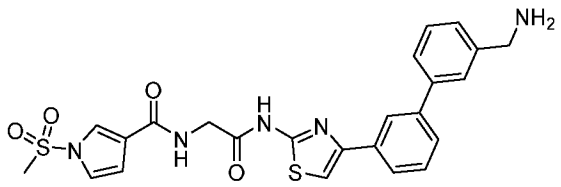


D

К раствору N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамида (**I-92**, 500 мг, 1,03 ммоль) и соединения **C** (413,64 мг, 1,24

ммоль) в вмеси 1,4-диоксан (5 мл)/вода (0,5 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (75,69 мг, 103,44 мкмоль) и K_2CO_3 (428,89 мг, 3,10 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов, затем концентрировали, очищали остаток обращенно-фазовой флэш-ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN) и лиофилизировали с получением соединения **D** (600 мг) в виде желтого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 610,2.

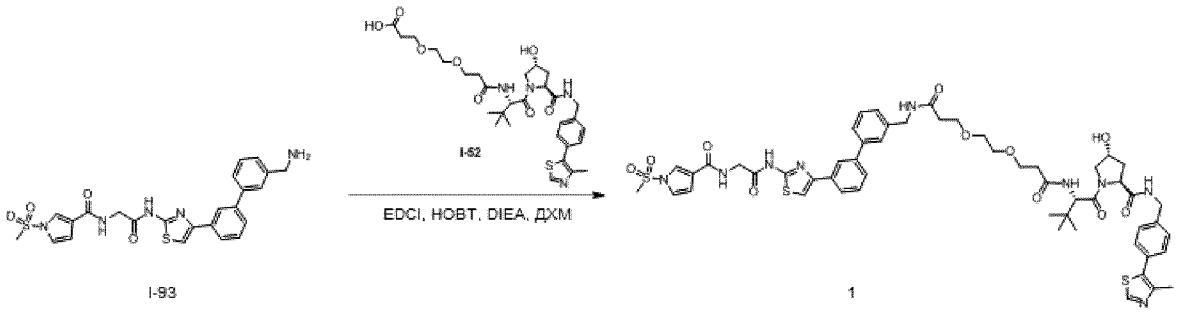
*Стадия 4: Получение N-(2-((4-(3'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамида (**I-93**)*



I-93

Смесь соединения **D** (400 мг, 656,04 мкмоль) и 4 М раствора HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 30 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь и растирали остаток с МТБЭ (2 мл), фильтровали с получением желтого твердого вещества и дважды очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150x25x10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl)-ACN]; B%: 18%-38%, 10 мин), затем (колонка: Shim-pack C18, 150x25x10 мкм; подвижная фаза: [0,225% муравьиная кислота в воде/ACN]; B%: 10%-40%, 10 мин) с получением соединения **I-93** (68,49 мг, 134,40 мкмоль, 56,45%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 510,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,69-8,67 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,32-7,30 (м, 1H), 6,78 (дд, J = 1,6, 3,2 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,57 (с, 3H).

Соединение 1. Получение N-(2-((4-(3'-((S)-14-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-15,15-диметил-3,12-диоксо-6,9-диокса-2,13-диазагексадецил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамида



I-93 1

К раствору N-[2-[[4-[3-[3-(аминометил)фенил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3- карбоксамида (**I-93**, 50 мг, 0,098 ммоль) и 3-[2-[3-[[1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-3-оксопропокси]этокси]пропановой кислоты (**I-52**, 66,78 мг, 0,107 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли EDCI (22,57 мг, 117,74 мкмоль), HOBt (15,91 мг, 0,117 ммоль) и DIEA (12,68 мг, 0,098 ммоль, 17,09 мкл). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 2 часов, затем концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 x 25 x 10 мкм; подвижная фаза: [0,225% муравьиная кислота в воде/ACN]; B%: 33%-63%, 10 мин) с получением ***соединения 1*** (44,16 мг, выход 40,54%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+Na]^+$ = 1132,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,84 (с, 1H), 8,18-8,12 (м, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,55 (шд, *J* = 6,6 Гц, 2H), 7,49-7,34 (м, 7H), 7,32-7,25 (м, 2H), 6,80 (дд, *J* = 1,6, 3,4 Гц, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,59-4,44 (м, 6H), 4,35-4,25 (м, 3H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 3H), 3,62-3,49 (м, 4H), 3,48-3,39 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,50-2,48 (м, 2H), 2,46-2,42 (м, 3H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,24-2,14 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,05-0,93 (м, 9H) м.д.

Таблица 10. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 1.**

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
18	N-[2-[[4-[3-[3-[[[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]ацетил]амино]метил]фенил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	1038,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 0,93 (с, 9H), 1,85-1,94 (м, 1H), 2,00-2,09 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,59-3,69 (м, 2H), 4,08 (д, *J* =7,2 Гц, 4H), 4,14 (д, *J* =5,6 Гц, 2H), 4,23 (м, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,37-4,46 (м, 4H), 4,57 (д, *J* =9,2 Гц, 1H), 5,15 (д, *J* =1,2 Гц, 1H), 6,77 (м, 1H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,36-7,46 (м, 5H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,56-7,63 (м, 3H), 7,75 (с, 1H), 7,79-7,86 (м, 2H), 7,88-7,92 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,58 (м, 1H), 8,65-8,71 (м, 2H), 8,97 (с, 1H), 12,27-12,65 (м, 1H) м.д.
19	N'-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]-N-[[3-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]фенил]метил]декандиамид	1106,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 0,93 (с, 9H), 1,21 (с, 8H), 1,39-1,57 (м, 4H), 1,86-1,94 (м, 1H), 1,99-2,16 (м, 4H), 2,20-2,28 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,61-3,69 (м, 2H), 4,15 (д, *J* =5,6 Гц, 2H), 4,21 (м, 1H), 4,34 (д, *J* =5,6 Гц, 3H), 4,39-4,46 (м, 2H), 4,54 (д, *J* =9,2 Гц, 1H), 5,07-5,17 (м, 1H), 6,78 (м, 1H), 7,26 (д, *J* =7,6 Гц, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,36-7,47 (м, 5H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,55-7,60 (м, 3H), 7,75 (с, 1H), 7,80-7,86 (м, 2H), 7,88-7,93 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,56 (м, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 12,33-12,54 (м, 1H) м.д.
20	N-(2-((4-(3'-((9-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)нонанамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	921,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 1,23 - 1,35 (м, 8H), 1,48 - 1,60 (м, 4H), 1,95 - 2,04 (м, 1H), 2,16 (м, 2H), 2,59 (с, 2H), 2,82 - 2,93 (м, 1H), 3,08 - 3,17 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 4,14 (д, J =5,6 Гц, 2H), 4,36 (д, J =5,6 Гц, 2H), 5,03 (м, 1H), 6,78 (м, 1H), 6,83 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,04 - 7,11 (м, 1H), 7,25 - 7,29 (м, 1H), 7,30 - 7,34 (м, 1H), 7,42 - 7,48 (м, 1H), 7,50 - 7,62 (м, 5H), 7,70 -7,76 (м, 1H), 7,85 (д, J =1,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J =7,6 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,35 (д, J =6,0 Гц, 1H), 8,58 - 8,74 (м, 1H), 11,05 (с, 1H), 12,43 (д, J =1,6 Гц, 1H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
26	N-[2-[[4-[3-[3-[[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксибутаноиламино]метил]фенил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	852,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,43 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,59-7,57 (м, 2H), 7,50-7,43 (м, 7H), 7,35-7,31 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 5,10-5,05 (м, 1H), 4,38-4,36 (м, 2H), 4,25-4,22 (м, 2H), 4,15-4,13 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,84-2,80 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 2H), 2,42-2,39 (м, 2H), 2,05-2,00 (м, 3H) м.д.
42	N-(2-((4-(3'-((3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)пропанамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	925,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11,21 - 10,95 (м, 1H), 8,69 - 8,66 (м, 1H), 8,40 - 8,39 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,90 - 7,88 (м, 1H), 7,85 - 7,84 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57 - 7,49 (м, 5H), 7,45 - 7,41 (м, 1H), 7,32 - 7,30 (м, 1H), 7,28 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,78 - 6,77 (м, 1H), 6,58 - 6,55 (м, 1H), 5,06 - 5,02 (м, 1H), 4,36 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,14 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,66 - 3,63 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,55 - 3,53 (м, 2H), 3,49 (с, 4H), 3,42 - 3,38 (м, 3H), 2,91 - 2,81 (м, 1H), 2,59 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 2,41 - 2,37 (м, 2H), 2,02 - 1,98 (м, 1H) м.д.
43	N-(2-((4-(3'-((7-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)гептанамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	893,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,16 - 8,10 (м, 1H), 7,87 - 7,79 (м, 2H), 7,70 - 7,61 (м, 2H), 7,57 - 7,50 (м, 2H), 7,46 - 7,34 (м, 4H), 7,31 - 7,26 (м, 2H), 7,23 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,82 - 6,80 (м, 1H), 5,08 - 5,02 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,02 - 3,98 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,88 - 2,59 (м, 3H), 2,31 - 2,27 (м, 2H), 2,11 - 2,03 (м, 1H), 1,74 - 1,63 (м, 4H), 1,52 - 1,35 (м, 4H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}Н ЯМР
44	N-(2-((4-(3'-((S)-12-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-13,13-диметил-3,10-диоксо-5,8-диокса-2,11-диазатетрадецил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамид	1082,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,85 - 8,83 (м, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,86 - 7,83 (м, 2Н), 7,63 - 7,61 (м, 1Н), 7,54 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 7,47 - 7,28 (м, 8Н), 7,27 - 7,26(м, 1Н), 6,81 - 6,80(м, 1Н), 4,68 (с, 1Н), 4,59 - 4,55 (м, 1Н), 4,53 - 4,46 (м, 3Н), 4,34 (д, J = 0,8 Гц, 2Н), 4,26 (с, 2Н), 4,14 - 3,92 (м, 4Н), 3,87 - 3,84 (м, 1Н), 3,79 - 3,67 (м, 5Н), 3,37 (с, 3Н), 2,44 - 2,42 (м, 3Н), 2,24 - 2,19 (м, 1Н), 2,09 - 2,03 (м, 1Н), 0,97 - 0,95 (м, 9Н) м.д.
45	N-(2-((4-(3'-((3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этокси)этокси)пропанамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамид	925,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,26 (шс, 1Н), 11,05 (с, 1Н), 8,69 - 8,66 (м, 1Н), 8,42 - 8,40 (м, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,90 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,62 - 7,50 (м, 5Н), 7,44 - 7,41 (м, 1Н), 7,32 - 7,31 (м, 1Н), 7,28 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,11 - 7,08 (м, 1Н), 7,00 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 6,88 - 6,85 (м, 1Н), 6,78 - 6,75 (м, 1Н), 5,05 - 5,01 (м, 1Н), 4,37 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,15 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,66 - 3,64 (м, 2Н), 3,58 (с, 3Н), 3,55 - 3,49 (м, 5Н), 2,94 - 2,79 (м, 1Н), 2,60 - 2,55 (м, 1Н), 2,42 - 2,40 (м, 2Н), 2,08 - 2,07 (м, 1Н), 2,04 - 1,94 (м, 1Н) м.д.
48	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N6-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)адипамид	1050,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d4*) δ = 8,88 (с, 1Н), 8,20 - 8,16 (м, 1Н), 7,92 - 7,82 (м, 3Н), 7,63 - 7,54 (м, 3Н), 7,51 - 7,46 (м, 3Н), 7,46 - 7,33 (м, 5Н), 7,33 - 7,28 (м, 2Н), 6,83 -6,82 (м, 1Н), 4,64 - 4,60 (м, 1Н), 4,60 - 4,48 (м, 3Н), 4,48 - 4,44 (м, 2Н), 4,35 (д, J = 15,6 Гц, 1Н), 4,29 (с, 2Н), 3,95 - 3,88 (м, 1Н), 3,81-3,77 (м, 1Н), 3,40 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 2,38 - 2,14 (м, 6Н), 2,11-2,05 (м, 1Н), 1,71 - 1,64 (м, 4Н), 1,03 - 1,00 (м, 9Н) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
49	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N9-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)нонандиамид	1092,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d4*) δ = 8,87 (с, 1H), 8,77 - 8,67 (м, 1H), 8,52 - 8,49 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,94 - 7,83 (м, 3H), 7,63 - 7,54 (м, 3H), 7,52 - 7,38 (м, 8H), 7,33 - 7,25 (м, 2H), 6,83 - 6,82 (м, 1H), 4,68 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,70 - 4,56 (м, 1H), 4,54 - 4,44 (м, 3H), 4,40 - 4,33 (м, 1H), 4,32 - 4,23 (м, 2H), 3,94 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,87 - 3,78 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,48 - 2,44 (м, 3H), 2,32 - 2,19 (м, 3H), 2,18 - 2,03 (м, 3H), 1,68 - 1,61 (м, 2H), 1,54 - 1,43 (м, 2H), 1,39 - 1,11 (м, 8H), 1,07 (с, 9H) м.д.
50	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N8-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)октандиамид	1078,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d4*) δ = 8,87 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 - 7,84 (м, 2H), 7,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,62 - 7,54 (м, 3H), 7,51 - 7,38 (м, 8H), 7,33 - 7,27 (м, 2H), 6,83-6,82 (м, 1H), 4,66 - 4,61 (м, 1H), 4,60 - 4,55 (м, 1H), 4,54 - 4,48 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,35 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,96 - 3,89 (м, 1H), 3,82 - 3,79 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,28-2,25 (м, 2H), 2,22-2,17 (м, 3H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,69-1,62 (м, 2H), 1,57-1,49 (м, 2H), 1,36 - 1,27 (м, 4H), 1,04 (с, 9H) м.д.
51	N-[2-[[4-[3-[3-[[11-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]ундеканоиламино]метил]фенил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	949,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,65 - 12,10 (м, 1H), 11,11 - 11,08 (м, 1H), 8,70 - 8,69 (м, 1H), 8,37 - 8,35 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,92 - 7,87(м, 1H), 7,85 - 7,84(м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,61 - 7,50 (м, 5H), 7,45 - 7,41 (м, 1H), 7,32 - 7,30 (м, 1H),7,26 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 6,52- 6,49 (м, 1H), 5,05 - 5,02(м, 1H), 4,34 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,14 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,28 - 3,23 (м, 2H), 2,91 - 2,82 (м, 1H), 2,62 - 2,58 (м, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,15 - 2,12 (м, 2H), 2,03 - 1,99 (м, 1H), 1,54 - 1,51 (м, 4H), 1,33 - 1,18 (м, 12H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
52	N-(2-((4-(3'-((11-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)ундеканамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	949,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,40 - 12,32 (м, 1H), 11,11 - 11,03 (м, 1H), 8,69 - 8,68 (м, 1H), 8,37 - 8,34 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,90 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,85 - 7,84(м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,57 - 7,50 (м, 5H), 7,45 - 7,42 (м, 1H), 7,31 - 7,30(м, 1H), 7,26 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,08 - 7,06(м, 1H), 6,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,83 - 6,81 (м, 1H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 5,04 - 4,99(м, 1H), 4,35 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,14 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,14 - 3,09 (м, 2H), 2,87 - 2,85 (м, 1H), 2,67 - 2,66 (м, 1H), 2,58 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 2,16 - 2,12 (м, 2H), 2,00 - 1,96 (м, 1H), 1,55 - 1,52 (м, 4H), 1,22 - 1,21(м, 12H) м.д.
54	N-[2-[[4-[3-[3-[[9-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]амино]нонаноиламино]метил]фенил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	921,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,16 (с, 1H), 7,88 - 7,82 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 - 7,38 (м, 3H), 7,31 - 7,25 (м, 2H), 6,90 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,81 - 6,80 (м, 1H), 6,76 - 6,73 (м, 1H), 5,05 - 5,00 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,08 - 3,04 (м, 2H), 2,90 - 2,77 (м, 1H), 2,75 - 2,67 (м, 2H), 2,28 - 2,24 (м, 2H), 2,13 - 2,04 (м, 1H), 1,70 - 1,61 (м, 3H), 1,56 - 1,47 (м, 2H), 1,41 - 1,31 (м, 4H), 1,24 - 1,10 (м, 3H) м.д.
55	N-[2-[[4-[3-[3-[[3-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]пропаноиламино]метил]фенил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	926,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,13 (с, 1H), 7,86 - 7,84 (м, 2H), 7,68 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54 - 7,46 (м, 2H), 7,50 - 7,44 (м, 2H), 7,41 - 7,36 (м, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 2H), 7,23 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 2,42 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,09 (д, J = 5,6, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,06 - 3,97 (м, 2H), 3,80 - 3,78 (м, 2H), 3,69 - 3,64 (м, 2H), 3,62 - 3,58 (м, 2H), 3,56 - 3,53 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,92 - 2,80 (м, 1H), 2,78 - 2,63 (м, 2H), 2,53 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,16 - 2,06 (м, 1H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
56	N'-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]-N-[[3-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]фенил]метил]пентандиамид	1036,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,72 - 12,15 (м, 1H), 9,01 - 8,95 (м, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,74 - 8,64 (м, 1H), 8,61 - 8,53 (м, 1H), 8,49 - 8,44 (м, 1H), 8,41 - 8,34 (м, 1H), 8,21 - 8,14 (м, 1H), 7,94 - 7,87 (м, 2H), 7,87 - 7,84 (м, 1H), 7,79 - 7,71 (м, 1H),7,62 - 7,57 (м, 3H), 7,56 - 7,50 (м, 1H), 7,48 - 7,36 (м, 5H), 7,33 - 7,30 (м, 1H), 7,30 - 7,26 (м, 1H), 6,83 - 6,74 (м, 1H), 5,18-5,10 (м, 1H), 4,54 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,58 - 4,51 (м, 1H), 4,48 - 4,40 (м, 2H), 4,48 - 4,39 (м, 2H), 4,35 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,39 - 4,31 (м, 1H), 4,27 - 4,19 (м, 1H), 4,26 - 4,18 (м, 1H), 4,18 - 4,11 (м, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,72 - 3,62 (м, 1H), 3,70 - 3,62 (м, 1H), 3,69 - 3,62 (м, 1H), 3,61 - 3,56 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,30 - 2,14 (м, 4H), 2,09 - 1,99 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,82 - 1,70 (м, 2H), 0,97 - 0,89 (м, 9H) м.д.
57	N-(2-((4-(3'-((5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пентанамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	866,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d$_6$) δ = 12,44 - 12,43 (м, 1H), 11,17 - 11,04 (м, 1H), 8,74 - 8,63 (м, 1H), 8,46 - 8,36 (м, 1H), 8,21 - 8,10 (м, 1H), 7,92 - 7,74 (м, 4H), 7,61 - 7,42 (м, 7H), 7,34 - 7,25 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 5,12 - 4,99 (м, 1H), 4,37 - 4,36 (м, 2H), 4,21 - 4,11 (м, 4H), 3,59 - 3,58 (м, 3H), 2,89 - 2,84 (м, 2H), 2,68 - 2,67 (м, 3H), 2,29 - 2,24 (м, 2H), 2,11 - 1,94 (м, 2H), 1,82 - 1,76 (м, 4H) м.д.
59	N-(2-((4-(3'-((8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)октанамидо)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	908,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d$_6$) δ = 11,32 (с, 1H), 8,76 - 8,64 (м, 1H), 8,44 - 8,32 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 - 7,83 (м, 2H), 7,83 - 7,76 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,61 - 7,49 (м, 4H), 7,49 - 7,38 (м, 3H), 7,32 - 7,31 (м, 1H), 7,27 - 7,26 (м, 1H), 6,82 - 6,74 (м, 1H), 5,12 - 5,02 (м, 1H), 4,43 - 4,30 (м, 2H), 4,21 - 4,04 (м, 4H), 3,62 - 3,54 (м, 3H), 2,94 - 2,81 (м, 1H), 2,62 - 2,54 (м, 2H), 2,17 - 2,16 (м, 2H), 2,07 - 1,98 (м, 1H), 1,75 - 1,64 (м, 2H), 1,61 - 1,50 (м, 2H), 1,45 - 1,36 (м, 2H), 1,33 - 1,30 (м, 3H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}Н ЯМР
61	N-[2-[[4-[3-[3-[[[2-[[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксиацетил]амино]метил]циклопропанкарбонил]амино]метил]фенил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	921,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11,38 - 10,37 (м, 1Н), 8,69 - 8,63 (м, 2Н), 8,36 (с, 1Н), 8,25 - 8,21 (м, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,90 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,85 - 7,83 (м, 2Н), 7,74 (с, 1Н), 7,60 - 7,57 (м, 3Н), 7,54 - 7,50 (м, 1Н), 7,46 - 7,43 (м, 2Н), 7,37 - 7,35 (м, 1Н), 7,32 - 7,29 (м, 2Н), 6,78 - 6,77 (м, 1Н), 5,14 - 5,09 (м, 1Н), 4,69 (с, 2Н), 4,40 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 3,18 - 3,14 (м, 1Н), 2,95 - 2,81 (м, 1Н), 2,61 - 2,57 (м, 3Н), 2,07 - 2,02 (м, 1Н), 1,78 - 1,73 (м, 1Н), 1,42 - 1,35 (м, 1Н), 0,93 - 0,88 (м, 2Н) м.д.
62	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N7-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)гептандиамид	1064,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,37 - 12,28 (м, 1Н), 8,97 (с, 1Н), 8,68 - 8,65 (м, 1Н), 8,56 - 8,53 (м, 1Н), 8,35 - 8,32 (м, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,89 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,85 - 7,81 (м, 2Н), 7,74 (с, 1Н), 7,57 - 7,50 (м, 4Н),7,46 - 7,36 (м, 5Н), 7,31 - 7,30 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,78 - 6,77 (м, 1Н), 5,11 (с, 1Н), 4,53 (д, J = 9,6Гц, 1Н), 4,45 - 4,40 (м, 2Н), 4,34 (д, J = 6,0 Гц, 3Н), 4,24 - 4,18 (м, 1Н), 4,14 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,68 - 3,60(м, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 2,43 (с, 3Н), 2,27 - 2,20 (м, 1Н), 2,15 - 2,00 (м, 4Н), 1,93 - 1,86 (м, 1Н), 1,56 - 1,40(м, 4Н), 1,28 - 1,20 (м, 2Н), 0,92 - 0,88 (м, 9Н) м.д.
63	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N4-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)сукцинамид	1022,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,86 (с, 1Н), 8,64 - 8,62 (м, 1Н), 8,50 - 8,47 (м, 1Н), 8,17 - 8,17 (м, 1Н), 7,96 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 7,87 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,84 - 7,83 (м, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 7,59 - 7,54 (м, 2Н), 7,49 - 7,34 (м, 7Н), 7,30 - 7,27 (м, 2Н), 6,81 - 6,80 (м, 1Н), 4,61 - 4,31 (м, 8Н), 4,26 (с, 2Н), 3,83 (д, J = 11,2 Гц, 1Н), 3,72 - 3,68 (м, 1Н), 3,38 (с, 3Н), 2,68 - 2,53 (м, 4Н), 2,45 (с, 3Н), 2,21 - 2,16 (м, 1Н), 2,06 - 1,99 (м, 1Н), 0,98 (с, 9Н) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
64	N-[2-[[4-[3-[3-[[3-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиэтокси]этокси]пропаноиламино]метил]фенил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	926,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,48 - 8,46 (м, 1H), 8,11 - 8,10 (м, 1H), 7,84 - 7,81 (м, 2H), 7,63 - 7,59 (м, 2H), 7,53 - 7,49 (м, 2H), 7,45 - 7,41 (м, 2H), 7,39 - 7,33 (м, 2H), 7,27 - 7,26 (м, 2H), 7,22 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,81 - 6,80 (м, 1H), 5,05 - 5,01 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,12 - 4,10 (м, 2H), 3,79 - 3,76 (м, 2H), 3,70 - 3,68 (м, 2H), 3,61 - 3,56 (м, 4H), 3,38 (с, 3H), 2,85 - 2,57 (м, 3H), 2,52 - 2,49 (м, 2H), 2,06 - 2,02 (м, 1H) м.д.
65	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N11-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)ундекандиамид	1120,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,36 (шс, 1H), 9,03 - 8,94 (м, 1H), 8,71 - 8,69 (м, 1H), 8,59 - 8,57 (м, 1H), 8,44 - 8,34 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 - 7,83 (м, 3H), 7,78 - 7,73 (м, 1H), 7,61 - 7,50 (м, 4H), 7,47 - 7,36 (м, 5H), 7,32 - 7,31 (м, 1H), 7,27 (д, J =7,6 Гц, 1H), 6,79 - 6,78 (м, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,55 - 4,53 (м, 1H), 4,49 - 4,39 (м, 2H), 4,35 - 4,34 (м, 3H), 4,23 - 4,21 (м, 1H), 4,15 - 4,14 (м, 2H), 3,70 - 3,62 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,29 - 1,98 (м, 6H), 1,91 - 1,89 (м, 1H), 1,55 - 1,40 (м, 4H), 1,25 - 1,14 (м, 10H), 0,93 (с, 8H) м.д.
114	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N13-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)тридекандиамид	1148,7	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,47 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,72 - 8,69 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,60 - 8,57 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,39 - 8,36 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 - 7,85 (м, 3H), 7,76 (с, 1H), 7,59 - 7,58 (м, 3H), 7,55 - 7,51 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 - 7,26 (м, 7H), 6,79 - 6,78 (м, 1H), 5,15 - 5,14 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,56 - 4,53 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,40 (м, 2H), 4,36 - 4,34 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 4,24 - 4,14 (м, 3H), 3,67 - 3,66 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,24 - 1,87 (м, 7H), 1,54 - 1,44 (м, 4H), 1,25 - 1,16 (м, 14H), 0,93 (с, 9H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
118	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N14-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)тетрадекандиамид	1162,8	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,86 (с, 1H), 8,19 - 8,14 (м, 1H), 7,90 - 7,86 (м, 1H), 7,85 - 7,83 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,58 - 7,54 (м, 2H), 7,49 - 7,43 (м, 4H), 7,42 - 7,37 (м, 3H), 7,31 - 7,26 (м, 2H), 6,86 - 6,77 (м, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,61 - 4,55 (м, 2H), 4,53 - 4,47 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,37 - 4,30 (м, 1H), 4,28 (д, J = 3,2 Гц, 2H), 3,94 - 3,88 (м, 1H), 3,84 - 3,77 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,29 - 2,21 (м, 4H), 2,12 - 2,02 (м, 1H), 1,69 - 1,51 (м, 4H), 1,31 - 1,15 (м, 16H), 1,04 (с, 9H) м.д.
119	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N12-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)додекандиамид	1134,8	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,68 - 8,65 (м, 1H), 8,55 - 8,52 (м, 1H), 8,36 - 8,33 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,91 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,84 - 7,83 (м, 1H), 7,82 (д, J =9,2 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57 (с, 3H), 7,54 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,44 - 7,42 (м, 2H), 7,41 - 7,39 (м, 3H), 7,33 - 7,31 (м, 1H), 7,27 (д, J =7,6 Гц, 1H), 6,78 - 6,77 (м, 1H), 4,54 (д, J =9,2 Гц, 1H), 4,44 - 4,40 (м, 2H), 4,35 (д, J =5,6 Гц, 3H), 4,23 - 4,18 (м, 1H), 4,15 (д, J =6,0 Гц, 2H), 3,65 - 3,62 (м, 4H), 3,57 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,27 - 2,00 (м, 4H), 1,93 - 1,88 (м, 1H), 1,52 (д, J =6,8 Гц, 4H), 1,22 - 1,18 (м, 12H), 0,93 (с, 9H) м.д.

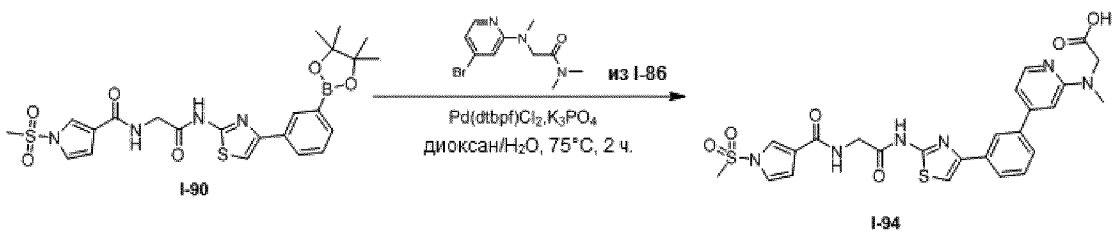
№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}Н ЯМР
120	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N16-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)гексадекандиамид	1190,5	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,68 - 12,05 (м, 1Н), 8,97 (с, 1Н), 8,68 - 8,65 (м, 1Н), 8,56 - 8,52 (м, 1Н), 8,36 - 8,33 (м, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,90 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,86 - 7,78 (м, 2Н), 7,74 (с, 1Н), 7,61 - 7,55 (м, 3Н), 7,55 - 7,49 (м, 1Н), 7,47 - 7,35 (м, 5Н), 7,33 - 7,29 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,78-6,77 (м, 1Н), 5,11 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 4,54 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 4,47 - 4,38 (м, 2Н), 4,34 (д, J = 5,6 Гц, 3Н), 4,24-4,18 (м, 1Н), 4,14 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,71 - 3,60 (м, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 2,44 (с, 3Н), 2,29 - 2,21 (м, 1Н), 2,17 - 1,99 (м, 4Н), 1,93 - 1,86 (м, 1Н), 1,57 - 1,38 (м, 4Н), 1,19 (д, J = 4,4 Гц, 20Н), 0,93 (с, 9Н) м.д.
121	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N14-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1,14-диамид	1170,6	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,97 (с, 1Н), 8,72 - 8,71 (м, 1Н), 8,60 - 8,59 (м, 1Н), 8,31 - 8,30 (м, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,96 - 7,83 (м, 2Н), 7,74 (с, 1Н), 7,67 - 7,26 (м, 13Н), 6,79 - 6,78 (м, 1Н), 4,57 - 4,56 (м, 1Н), 4,48 - 4,34 (м, 5Н), 4,26 - 4,25 (м, 2Н), 4,16 - 4,15 (м, 2Н), 3,96 - 3,95 (м, 4Н), 3,62 - 3,49 (м, 17Н), 2,44 (с, 3Н), 2,11 - 2,03 (м, 1Н), 1,96 - 1,86 (м, 1Н), 0,94 (с, 9Н) м.д.
124	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N17-((3'-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)гептадекандиамид	1204,6	^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,90 - 8,84 (м, 1Н), 8,68 - 8,45 (м, 1Н), 8,21 - 8,15 (м, 1Н), 7,91 - 7,79 (м, 3Н), 7,64 - 7,61 (м, 1Н), 7,60 - 7,55 (м, 2Н), 7,49 - 7,41 (м, 6Н), 7,33 - 7,27 (м, 2Н), 6,85 - 6,81 (м, 1Н), 4,69 - 4,64 (м, 1Н), 4,63 - 4,56 (м, 2Н), 4,54 - 4,45 (м, 4Н), 4,39 - 4,32 (м, 1Н), 4,31 - 4,26 (м, 2Н), 3,96 - 3,89 (м, 1Н), 3,85 - 3,78 (м, 1Н), 3,41 - 3,38 (м, 3Н), 2,51 - 2,45 (м, 3Н), 2,32 - 2,20 (м, 5Н), 2,15 - 2,04 (м, 1Н), 1,70 - 1,56 (м, 4Н), 1,33 - 1,18 (м, 23Н), 1,07 - 1,01 (м, 9Н) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}Н ЯМР
126	N'-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]-N-[[3-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]фенил]метил]пентадекандиамид	1176,5	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,66-8,72 (м, 1Н), 8,55- 8,60 (м, 1Н), 8,40- 8,35 (м, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,92 - 7,83(м, 3Н), 7,75 (с, 1Н), 7,60 - 7,55 (м, 3Н), 7,54 - 7,49 (м, 1Н), 7,45 - 7,42 (м, 1Н), 7,41 - 7,36 (м, 3Н), 7,33- 7,23 (м, 2Н), 6,78- 6,76 (м, 1Н), 5,13 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 4,54 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 4,47 - 4,38 (м, 2Н), 4,35 (д, J = 5,6 Гц,3Н), 4,23 - 4,11 (м, 3Н), 3,68 - 3,61 (м, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 2,43 (с, 3Н), 2,26 2,15 (м, 1Н), 2,13 - 1,97 (м, 5Н), 1,91 1,87 (м, 1Н), 1,51 - 1,40 (м, 4Н), 1,50 1,20 (м, 18Н), 0,92 (с, 9Н) м.д.
137	N2-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N6-[[3'-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]метил]спиро[3.3]гептан-2,6-дикарбоксамид	1088,20	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,45 (с, 1Н), 8,99 (с, 1Н), 8,69 (д, J = 5,8 Гц, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,91 (д, J = 7,3 Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,72 - 7,66 (м, 1Н), 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 4Н), 7,42 (дд, J = 12,2, 4,1 Гц, 5Н), 7,32 (т, J = 2,8 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 7,5 Гц, 1Н), 6,78 (д, J = 3,2 Гц, 1Н), 5,14 (д, J = 3,4 Гц, 1Н), 4,52 - 4,13 (м, 9Н), 3,66 (с, 2Н), 3,58 (с, 3Н), 3,10 (т, J = 8,2 Гц, 1Н), 2,93 (т, J = 8,4 Гц, 1Н), 2,45 (с, 3Н), 2,18 (с, 3Н), 2,12 - 1,84 (м, 7Н), 0,92 (с, 9Н),
138	1-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)-N-[[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]пиперидин-4-карбоксамид	1091,25	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,96 (с, 1Н), 8,69 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 8,14 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 7,92 - 7,86 (м, 1Н), 7,83 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 7,62 - 7,49 (м, 4Н), 7,48 - 7,35 (м, 5Н), 7,31 (дд, J = 3,3, 2,3 Гц, 1Н), 7,26 (д, J = 7,7 Гц, 1Н), 6,77 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1Н), 4,56 (д, J = 9,1 Гц, 1Н), 4,46 - 4,30 (м, 5Н), 4,28 - 4,09 (м, 4Н), 4,08 - 3,84 (м, 2Н), 3,62 (д, J = 10,7 Гц, 1Н), 3,53 (с, 5Н), 3,25 (с, 1Н), 3,11 - 2,93 (м, 2Н), 2,76 (с, 1Н), 2,43 (с, 3Н), 2,04 (с, 1Н), 1,93 (дд, J = 9,1, 4,2 Гц, 5Н), 0,94 (с, 9Н),

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}Н ЯМР
159	N1-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N2-[[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]циклопропан-1,2-дикарбоксамид	1034,50	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,45 (с, 1Н), 8,99 (с, 1Н), 8,80 (т, J = 5,4 Гц, 1Н), 8,70 (т, J = 5,9 Гц, 1Н), 8,58 (дт, J = 13,4, 6,0 Гц, 1Н), 8,39 (дд, J = 14,9, 9,1 Гц, 1Н), 8,18 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,95 - 7,89 (м, 1Н), 7,89 - 7,83 (м, 1Н), 7,77 (д, J = 3,9 Гц, 1Н), 7,62 - 7,51 (м, 4Н), 7,49 - 7,38 (м, 5Н), 7,35 - 7,26 (м, 2Н), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 5,13 (дд, J = 3,7, 1,8 Гц, 1Н), 4,55 - 4,34 (м, 6Н), 4,25 - 4,13 (м, 4Н), 3,58 (с, 5Н), 2,45 (д, J = 1,8 Гц, 3Н), 2,39 (дт, J = 8,2, 4,1 Гц, 2Н), 2,11 - 1,98 (м, 3Н), 1,90 (ддд, J = 12,8, 8,5, 4,9 Гц, 2Н), 1,13 - 1,00 (м, 3Н), 0,95 (д, J = 3,2 Гц, 9Н).
163	2-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)-N-[[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид	1103,20	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,97 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,91 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,85 (т, J = 1,9 Гц, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,61 - 7,51 (м, 5Н), 7,40 (с, 5Н), 7,33 - 7,31 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,4 Гц, 1Н), 6,79 (с, 1Н), 4,50 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 4,42 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 4,35 (с, 4Н), 4,28 (с, 2Н), 4,15 (д, J = 5,5 Гц, 3Н), 3,58 (с, 5Н), 3,21 (с, 2Н), 2,44 (с, 3Н), 2,35 - 2,22 (м, 4Н), 1,91 (д, J = 7,8 Гц, 2Н), 1,76 (с, 1Н), 0,93 (с, 9Н).

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}Н ЯМР
166	(2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-(2-[6-[([[3'-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]метил]карбамоил)метил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида трифторацетат	1118,60	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,44 (с, 1Н), 9,00 (д, J = 4,5 Гц, 2Н), 8,72 (т, J = 6,0 Гц, 2Н), 8,61 (т, J = 6,1 Гц, 1Н), 8,17 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 7,92 (дт, J = 7,4, 1,6 Гц, 1Н), 7,85 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,65 – 7,52 (м, 4Н), 7,51 – 7,46 (м, 1Н), 7,40 (к, J = 8,3 Гц, 4Н), 7,35 – 7,28 (м, 2Н), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1Н), 5,18 (с, 1Н), 4,57 (д, J = 9,4 Гц, 1Н), 4,49 – 3,93 (м, 21Н), 3,69 (д, J = 6,9 Гц, 1Н), 3,58 (с, 3Н), 2,45 (с, 3Н), 2,07 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 1,96 – 1,87 (м, 1Н), 0,95 (с, 9Н).
117	N-(2-((4-(3'-((S)-15-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-16,16-диметил-3,13-диоксо-5,8,11-триокса-2,14-диазагептадецил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамид	1126,6	N^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1Н), 8,97 (с, 1Н), 8,67 - 8,59 (м, 2Н), 8,33 - 8,30 (м, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,90 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,89 - 7,84 (м, 1Н), 7,76 - 7,66 (м, 1Н), 7,63 - 7,56 (м, 3Н), 7,54 - 7,52 (м, 1Н), 7,46 - 7,44 (м, 2Н), 7,39 (с, 4Н), 7,32 - 7,28 (м, 2Н), 6,79 - 6,77 (м, 1Н), 5,18 (д, J = 3,2 Гц, 1Н), 4,56 (д, J = 9,6 Гц, 1Н), 4,45 - 4,35 (м, 5Н), 4,28 - 4,22 (м, 1Н), 4,12 (д, J = 4,8 Гц, 2Н), 3,97 - 3,89 (м, 4Н), 3,68 - 3,53 (м, 13Н), 2,45 - 2,43 (м, 3Н), 2,08 - 2,03 (м, 1Н), 1,93 - 1,86 (м, 1Н), 0,92 - 0,90 (м, 9Н) м.д.

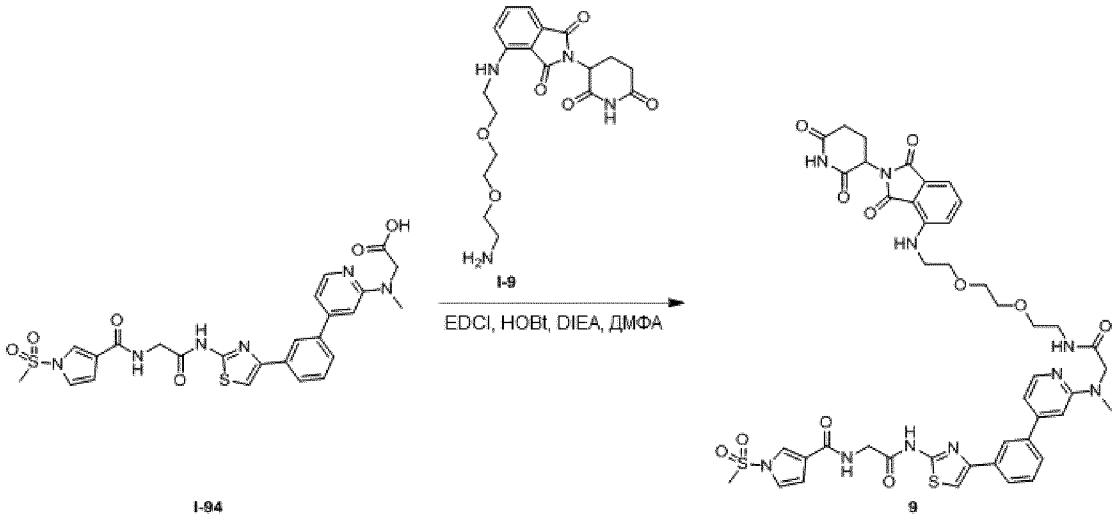
Получение 2-(метил-(4-(3-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)фенил)пиридин-2-ил)амино)уксусной кислоты (I-94)



К смеси 1-метилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]пиррол-3-карбоксамида (**I-90,** 100 мг, 0,188 ммоль) и 2-[(4-бром-2-пиридил)метиламино]-N,N-диметилацетамида (из I-86, 51,31 мг, 0,188 ммоль) в смеси 1,4-диоксан (2 мл)/вода (0,5 мл) добавляли ди-*трет*-бутил(циклопентил)фосфан дихлорпалладия (II)

(12,29 мг, 0,018 ммоль) и K_3PO_4 (120,06 мг, 0,57 ммоль) при 30 °C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 75 °C в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN) (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 x 10 мкм) с получением соединения **I-94** (10 мг, 8,63%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 569,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (шс, 1H), 8,69-8,66 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,87-7,78 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 1H), 7,32-7,30 (м, 1H), 6,96-6,85 (м, 2H), 6,77 (шс, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,15 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,13 (с, 3H) м.д.

Соединения 9. Получение N-(2-((4-(3-(2-((2-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамида



К раствору 2-[метил-[4-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]амино]уксусной кислоты (**I-94,** 50 мг, 0,082 ммоль), DIEA (42,72 мг, 0,33 ммоль, 57,57 мкл), EDCI (15,84 мг, 0,082 ммоль) и HOBt (11,16 мг, 0,082 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 4-[2-[2-(2- аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (**I-9**, 42,84 мг, 0,082 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов, затем выливали в воду (40 мл), фильтровали, растирали с водой (10 мл x 2) и сушили под вакуумом с получением ***соединения 9*** (27,03 мг, 32,88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 955,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,40 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,69 - 8,66 (м, 1H), 8,20 - 8,13 (м, 2H), 7,97 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,87 - 7,84 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 - 7,53 (м, 2H), 7,32 - 7,31 (м, 1H), 7,11 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,78 - 6,77 (м, 1H), 6,60 - 6,57 (м, 1H), 5,07 - 5,02 (м, 1H), 4,21 - 4,14 (м, 4H), 3,60 - 3,58 (м, 5H), 3,51 - 3,50 (м, 4H), 3,45 - 3,40 (м, 4H), 3,25 - 3,22 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,88 - 2,86 (м, 1H), 2,59 (с, 2H), 2,06 - 1,98 (м, 1H) м.д.

Таблица 11. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 9.**

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
15	N-(2-((4-(3-(2-((2-((8-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамидо)октил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1009,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,47 - 12,37 (м, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,68 - 8,65 (м, 1H), 8,20 - 8,13 (м, 2H), 7,96 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,90 - 7,88 (м, 1H), 7,84 - 7,78 (м, 4H), 7,66 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,53 (м, 1H), 7,58 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,31 - 7,30 (м, 1H), 6,92 - 6,76 (м, 3H), 5,13 - 5,08 (м, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,17 - 4,13 (м, 4H), 3,57 (с, 3H), 3,14 - 3,11 (м, 4H), 3,08 - 3,06 (м, 1H), 2,89 - 2,84 (м, 3H),2,04 - 2,01 (м, 1H), 1,39 - 1,37 (м, 5H), 1,20 - 1,19 (м, 9H) м.д.
16	N-(2-((4-(3-(2-((2-((5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пентил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	909,8	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,40 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,68 - 8,65 (м, 1H), 8,20 - 8,13 (м, 2H), 7,95 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,85 - 7,77 (м, 3H), 7,66 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,52 (м, 2H), 7,31 - 7,30 (м, 1H), 7,03 - 6,99 (м, 2H), 6,92 - 6,84 (м, 2H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 6,48 - 6,45 (м, 1H), 5,06 - 5,01 (м, 1H), 4,18 - 4,13 (м, 4H), 3,57 (с, 3H), 3,23 - 3,18 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,10 - 3,05 (м, 2H), 2,91 - 2,84 (м, 3H), 2,03 - 1,99 (м, 1H), 1,54 - 1,51 (м, 2H), 1,45 - 1,41 (м, 2H), 1,31 - 1,27 (м, 2H) м.д.
17	N-(2-((4-(3-(2-((2-(1'-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1033,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,68 - 8,65 (м, 1H), 8,21 - 8,11 (м, 2H), 7,96 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,83 (м, 1H), 7,80 - 7,74 (м, 2H), 7,66 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 - 7,53 (м, 1H), 7,4d (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 - 7,30 (м, 2H), 6,88 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,77 - 6,76 (м, 1H), 5,17 - 5,07 (м, 3H), 4,52 - 4,51 (м, 2H), 4,36 - 4,31 (м, 2H), 4,15 - 4,13 (м, 2H), 3,97 - 3,93 (м, 1H), 3,83 - 3,79 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 3,02 - 2,95 (м, 2H), 2,88 - 2,82 (м, 2H), 2,08 - 1,99 (м, 1H), 1,75 - 1,65 (м, 4H), 1,38 - 1,28 (м, 2H), 1,26 - 1,19 (м, 2H), 1,07 - 0,92 (м, 2H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
21	N-(2-((4-(3-(2-((2-((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)(метил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	924,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11,06 (шс, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (д, J =5,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J =7,2 Гц,1H), 7,84 (с, 1H), 7,71 - 7,70 (м, 2H), 7,63 (д, J =7,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,47 (м, 2H), 7,31 - 7,30 (м, 1H), 7,04 - 7,02 (м, 2H), 6,90 (д, J =5,6 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,79 - 6,74 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,05 - 5,01 (м, 1H), 4,19 (д, J =4,4 Гц, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,26 (с, 2H), 3,21 (д, J =6,4 Гц, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,66 (д, J =1,6 Гц, 2H), 2,61 - 2,59 (м, 4H), 2,32 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,99 (д, J =6,0 Гц, 1H) м.д.
27	N-(2-((4-(3-(2-((2-(3-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	894,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,62 - 12,14 (м, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (д, J =5,2 Гц, 1H),7,96 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,87 - 7,76 (м, 4H), 7,67 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,58 - 7,51 (м, 2H), 7,48 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,34 - 7,27(м, 1H), 6,93 - 6,83 (м, 2H), 6,77 - 6,76 (м, 1H), 5,09 - 5,04 (м, 1H), 4,41 - 4,31 (м, 4H), 4,25 (с, 1H), 4,14 - 4,11 (м, 4H) 4,01 - 3,98 (м, 1H), 3,82 - 3,73 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 2,87 - 2,83 (м, 2H), 2,42 - 2,36 (м, 2H), 2,09 - 1,97 (м, 1H) м.д.
29	N-(2-((4-(3-(2-((2-((4-((3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропил)сульфонил)бутил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1001,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,51 - 12,35 (м, 1H), 11,09 (шс, 1H), 8,69 - 8,67 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,92 - 7,88 (м, 1H), 7,85 - 7,84 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 - 7,52 (м, 2H), 7,32 - 7,30 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,96 - 6,90 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,81 - 6,71 (м, 2H), 5,07 - 5,02 (м, 1H), 4,24 - 4,10 (м, 4H), 3,57 (с, 3H), 3,47 - 3,40 (м, 4H), 3,16 - 3,06 (м, 8H), 2,94 - 2,81 (м, 2H), 2,06 - 1,91 (м, 3H), 1,73 - 1,60 (м, 2H), 1,57 - 1,46 (м, 2H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
47	N-(2-((4-(3-(2-((2-((10-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-10-оксодецил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	576,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,85 (с, 1H), 8,22 - 8,21 (м, 1H), 8,15 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,84 (м, 7,6 Гц, 1H), 7,84 - 7,83 (м, 1H), 7,64 - 7,62 (м, 1H), 7,53 - 7,51 (м, 2H), 7,49 - 7,42 (м, 2H), 7,40 - 7,38 (м, 2H), 7,28 - 7,27 (м, 1H), 7,00 - 6,98 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,81 - 6,80 (м, 1H), 4,66 - 4,58 (м, 3H), 4,56 - 4,49 (м, 2H), 4,36 - 4,32 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,92 - 3,89 (м, 1H), 3,82 - 3,78 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,20 - 3,18 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,25 - 2,16 (м, 3H), 2,11 - 2,04 (м, 2H), 1,54 - 1,42 (м, 4H), 1,31 (с, 1H), 1,17 (с, 10H), 1,04 (с, 9H), 1,00 (с, 1H) м.д.
60	N-(2-((4-(3-(2-((2-((5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)пентил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	909,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,42 - 12,40 (м, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,69 - 8,66 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,84 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,52 (м, 2H), 7,32 - 7,30 (м, 1H), 7,03 - 6,99 (м, 2H), 6,92 - 6,90 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 6,49 - 6,46 (м, 1H), 5,06 - 5,01 (м, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,21 - 4,17 (м, 1H), 4,14 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,23 - 3,19 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,10 - 3,06 (м, 2H), 2,88 - 2,85 (м, 1H), 2,59 (с, 2H), 1,97 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 1,54 - 1,50 (м, 2H), 1,45 - 1,41 (м, 2H), 1,32 - 1,27 (м, 2H) м.д.
67	N-(2-((4-(3-(2-((2-((4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)бутил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	895,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,42 - 12,36 (м, 1H), 11,04 (с, 1H), 8,68 - 8,65 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (д, J =5,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,88 - 7,84 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,67 - 7,65 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,56 - 7,53 (м, 2H), 7,31(с, 1H), 7,09 - 7,06 (м, 1H), 6,92 - 6,90 (м, 2H), 6,85 - 6,77 (м, 3H), 5,04 - 4,99 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,14 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,12 (с, 7H), 2,86 - 2,82 (м, 1H), 2,58 (с, 2H), 2,00 - 1,96 (м, 1H), 1,52 (д, J = 4,4 Гц, 4H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
84	N-(2-((4-(3-(2-((2-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)(метил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	969,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11,16 - 11,08 (м, 1H), 8,68 - 8,65 (м, 1H), 8,19 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,13 - 8,09 (м, 1H), 7,96 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,86 - 7,84 (м, 1H), 7,79 - 7,73 (м, 1H), 7,67 - 7,53 (м, 4H), 7,33 - 7,31 (м, 1H), 7,15 - 7,09 (м, 1H), 7,05 - 7,00 (м, 1H), 6,89 - 6,76 (м, 3H), 6,62 - 6,59 (м, 1H), 5,08 - 5,03 (м, 1H), 4,55 - 4,49 (м, 2H), 4,14 - 4,12 (м, 2H), 3,63 - 3,58 (м, 9H), 3,53 - 3,50 (м, 4H), 3,47 - 3,42 (м, 4H), 3,08 (с, 1H), 3,05 - 3,03 (м, 3H), 2,91 - 2,81 (м, 3H), 2,03 - 1,97 (м, 1H) м.д.
87	N-(2-((4-(3-(2-((2-((6-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-6-оксогексил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1094,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,97 (с, 1H), 8,67 - 8,64 (м, 1H), 8,55 - 8,52 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,85 - 7,80 (м, 3H), 7,78 (с, 1H), 7,67 - 7,64 (м, 1H), 7,57 - 7,53 (м, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 4H), 7,31 - 7,30 (м, 1H), 6,92 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,39 (м, 2H), 4,35 - 4,34 (м, 1H), 4,23 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,14 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,69 - 3,62 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 3,06 - 3,01 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,24 - 2,21 (м, 1H), 2,12 - 2,00 (м, 2H), 1,93 - 1,86 (м, 1H), 1,50 - 1,35 (м, 4H), 1,24 - 1,17 (м, 2H), 0,92 (с, 9H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
88	N-(2-((4-(3-(2-((2-((8-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-8-оксооктил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1122,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,85 (с, 1H), 8,22 - 8,19 (м, 1H), 8,15 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 - 7,82 (м, 1H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 - 7,48 (м, 2H), 7,46 - 7,41 (м, 2H), 7,40 - 7,34 (м, 2H), 7,29 - 7,25 (м, 1H), 7,01 - 6,96 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,82 - 6,78 (м, 1H), 4,62 - 4,54 (м, 2H), 4,53 - 4,45 (м, 2H), 4,36 - 4,34 (м, 1H), 4,36 - 4,31 (м, 1H), 4,33 - 4,31 (м, 1H), 4,36 - 4,31 (м, 1H), 4,28 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 4,23 - 4,19 (м, 2H), 3,93 - 3,87 (м, 1H), 3,84 - 3,76 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,21 - 3,12 (м, 2H), 2,45 - 2,43 (м, 3H), 2,24 - 2,08 (м, 4H), 2,25 - 2,03 (м, 1H), 1,52 - 1,39 (м, 4H), 1,23 - 1,11 (м, 6H), 1,05 (с, 9H) м.д.
89	N-(2-((4-(3-(2-(((S)-16-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-17,17-диметил-2,14-диоксо-6,9,12-триокса-3,15-диазаоктадецил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1170,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,96 (с, 1H), 8,64 - 8,54 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,89 - 7,83 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,57 - 7,51 (м, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 5H), 7,32 - 7,29 (м, 1H), 6,92 - 6,91 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,78 - 6,77 (м, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,56 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,33 (м, 3H), 4,21 (с, 3H), 4,12 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,66 (с, 1H), 3,62 - 3,46 (м, 13H), 3,41 - 3,36 (м, 2H), 3,21 - 3,20 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,07 - 2,03 (м, 1H), 1,95 - 1,85 (м, 1H), 0,93 (с, 9H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
95	N-(2-((4-(3-(2-((2-((8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)октил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	951,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,24 - 10,97 (м, 1H), 8,65 - 8,57 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,84 - 7,83 (м, 1H), 7,82 - 7,79 (м, 1H), 7,74 - 7,69 (м, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,55 - 7,52 (м, 2H), 7,31 - 7,30 (м, 1H), 7,08 - 7,05 (м, 1H), 6,92 - 6,90 (м, 2H), 6,84 - 6,80 (м, 2H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 5,04 - 4,99 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,12 - 4,11 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,12 - 3,08 (м, 5H), 3,05 - 3,02 (м, 2H), 2,87 - 2,82 (м, 1H), 2,61 - 2,56 (м, 2H), 2,01 - 1,95 (м, 1H), 1,56 - 1,49 (м, 2H), 1,39 - 1,29 (м, 4H), 1,21 (с, 6H) м.д.
93	N-(2-((4-(3-(2-((2-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	955,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,41 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 8,68 - 8,65 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,88 - 7,84 (м, 2H), 7,78 - 7,76 (м, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,57 - 7,51 (м, 2H), 7,31 - 7,30 (м, 1H), 7,13 - 7,10 (м, 1H), 6,99 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,92 - 6,90 (м, 1H), 6,89 - 6,85 (м, 2H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 5,04 - 4,99 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,15 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,57 - 3,54 (м, 5H), 3,50 (с, 4H), 3,42 - 3,39 (м, 2H), 3,29 - 3,27 (м, 2H), 3,24 - 3,20 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,94 - 2,81 (м, 1H), 2,58 - 2,52 (м, 2H), 2,01 - 1,95 (м, 1H) м.д.

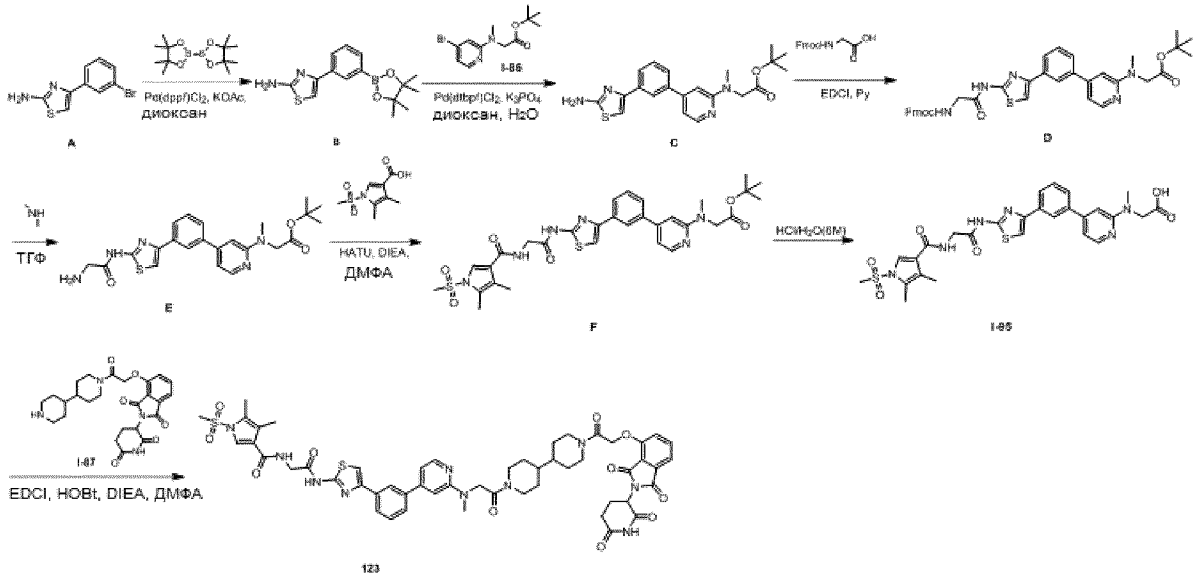
№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
94	N-(2-((4-(3-(2-(((S)-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-2,11-диоксо-6,9-диокса-3,12-диазапентадецил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1126,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,43 - 12,37 (м, 1H), 8,97 - 8,96 (м, 1H), 8,64 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 8,58 - 8,55 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,91 - 7,88 (м, 1H), 7,84 - 7,83 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,56 - 7,52 (м, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 5H), 7,31 - 7,30 (м, 1H), 6,92 - 6,90 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,78 - 6,77 (м, 1H), 5,16 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,58 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,43 (м, 1H), 4,37 - 4,32 (м, 2H), 4,28 - 4,22 (м, 3H), 4,13 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,69 - 3,65 (м, 1H), 3,62 - 3,57 (м, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,53 - 3,52 (м, 2H), 3,45 - 3,42 (м, 2H), 3,26 - 3,21 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,09 - 2,03 (м, 1H), 1,93 - 1,86 (м, 1H), 0,94 (с, 9H) м.д.
46	N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[6-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]амино]гексиламино]-2-оксоэтил]метиламино]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	923,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,60 - 12,14 (м, 1H), 11,27 - 10,90 (м, 1H), 8,71 - 8,61 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J =5,2 Гц, 1H), 8,01 - 7,93 (м, 1H), 7,88 - 7,80 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,71 - 7,63 (м, 1H), 7,61 - 7,50 (м, 2H), 7,37 - 7,28 (м, 1H),7,11 - 7,02 (м, 1H), 6,97 - 6,89 (м, 2H), 6,87 - 6,75 (м, 3H), 5,13 - 4,88 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,15 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,12 - 3,07 (м, 4H), 2,90 - 2,86 (м, 3H), 2,06 - 1,91 (м, 1H), 1,57 - 1,47 (м, 2H), 1,46 - 1,38 (м, 2H), 1,36 - 1,24 (м, 4H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
26	N-(2-((4-(3-(2-((2-((1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)пиперидин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	951,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,20 (с, 1H), 8,13 (д, J =5,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,84 - 7,83 (м, 1H), 7,79(д, J =8,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (м, 2H), 7,41 (д, J =2,0 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 2H), 6,97 (д, J =5,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,81 - 6,80 (м, 1H), 5,12 - 5,07 (м, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,30 - 4,21 (м, 6H), 3,76 (д, J =4,0 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,15 - 3,12 (м, 1H), 2,98 - 2,89 (м, 2H), 2,88 - 2,80 (м, 3H), 2,78 - 2,75 (м, 1H), 2,74 - 2,68 (м, 1H), 2,34 - 2,23 (м, 2H), 2,18 - 2,07 (м, 1H), 1,86 (д, J =10,4 Гц, 2H), 1,66 - 1,52 (м, 2H) м.д.
58	N-(2-((4-(3-(2-((2-((2-((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)сульфонил)этил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	959,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,41 - 12,40 (м, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,70 - 8,65 (м, 1H), 8,72 - 8,65 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,97 - 7,96 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,68 - 7,67 (м, 1H), 7,58 - 7,55 (м, 2H), 7,31 - 7,30 (м, 1H), 7,14 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,85 - 6,76 (м, 2H), 5,08 - 5,02 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,75 - 3,74 (м, 4H), 3,57 (с, 3H), 3,51 (с, 4H), 3,11 (с, 3H), 2,89 - 2,85 (м, 3H), 2,02 - 2,01 (м, 1H) м.д.
28	N-(2-((4-(3-(2-((2-((4-((3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)бутил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	966,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,36 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J =5,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,87 - 7,78 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,65 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,59 - 7,51 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,06 (д, J =8,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J =7,6 Гц, 1H), 6,91 (д, J =5,2 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,80 - 6,71 (м, 2H), 5,06 - 5,01 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,13 (д, J =5,6 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 3,05 (с, 4H), 2,35 - 2,29 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,02(с, 1H), 1,68 - 1,65 (м, 2H), 1,38 (с, 4H) м.д.

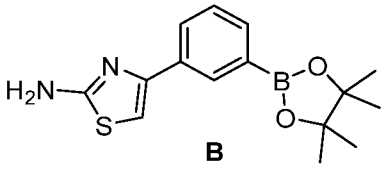
№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
25	N-(2-((4-(3-(2-((2-(3-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	894,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,22 (шс, 1H), 8,13 (д, J =5,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J =2,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J =8,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J =6,0 Гц, 1H), 7,54 - 7,48 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,32 - 7,23 (м, 2H), 6,95 (д, J =4,8 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,81 (д, J =1,6 Гц, 1H), 5,17 - 5,06 (м, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,27 (д, J =8,0 Гц, 5H), 4,39 - 4,15 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,13 (с, 1H), 2,93 - 2,69 (м, 2H), 2,68 - 2,64 (м, 1H), 2,13 (с, 1H) м.д.
24	N-(2-((4-(3-(2-((2-((2-((2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)ацетамидо)этил)(метил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	982,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,41 (шс, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,11 (д, J =5,2 Гц, 2H), 7,93 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,84 - 7,79 (м, 2H), 7,75 - 7,73 (м, 1H), 7,62 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (м, 1H), 7,39 (д, J =2,0 Гц, 1H), 7,33 - 7,30 (м, 1H), 7,29 - 7,28 (м, 1H), 6,89 - 6,88 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,76 - 6,75 (м, 1H), 5,11 - 5,06 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,21 - 3,11 (м, 4H), 3,09 (с, 3H), 2,92 - 2,79 (м, 1H), 2,37 - 2,35 (м, 4H), 2,13 (с, 3H), 2,05 - 1,97 (м, 1H) м.д.
23	N-(2-((4-(3-(2-((2-((2-((2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамидо)этил)(метил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	982,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,44 (шс, 1H), 11,28 - 10,91 (м, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (д, J =5,2 Гц, 1H),7,95 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,91 - 7,90 (м, 1H), 7,84 - 7,83 (м, 1H), 7,80 - 7,69 (м, 3H), 7,64 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,53 - 7,51 (м, 1H), 7,46 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 6,90 (д, J =5,2 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,77 - 6,66 (м, 1H), 5,12 - 5,08 (м, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,22 - 3,12 (м, 5H), 3,10 (с, 3H), 2,94 - 2,81 (м, 1H), 2,68 - 2,67 (м, 4H), 2,66 - 2,65 (м, 1H), 2,39 - 2,36 (м, 4H), 2,35 - 2,34 (м, 3H), 2,33 - 2,30 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,05 - 1,95 (м, 1H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХ-МС (ИЭР) (m/z)	^{1}H ЯМР
22	N-(2-((4-(3-(2-((2-((2-((2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)этокси)этил)(метил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	969,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11,06 (шс, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J =5,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J =7,2 Гц,1H), 7,85 - 7,82 (м, 1H), 7,79 - 7,72 (м, 2H), 7,65 (д, J =5,2 Гц, 2H), 7,53-7,52 (м, 1H), 7,48 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,32 - 7,27 (м, 1H), 6,91 (д, J =5,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,77 - 6,76(м, 1H), 5,08 - 5,05 (м, 1H), 4,33 - 4,24 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,74 - 3,68 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,52 - 3,51 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,12 (д, J =6,0 Гц, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,68 - 2,64 (м, 2H), 2,39 - 2,35 (м, 2H), 2,34 - 2,30 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,03 - 1,96 (м, 1H) м.д.

Соединение 123. N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[4-[1-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]-4-пиперидил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]метиламино]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4,5-диметил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид



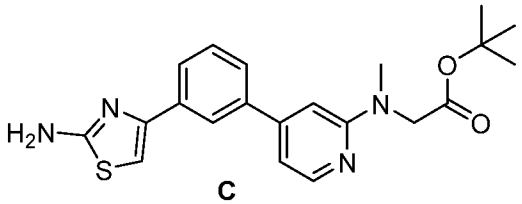
*Стадия 1: Получение 4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-амина (**B**)*



B

К раствору 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амина (**A,** 20 г, 78,39 ммоль) и бис(пинакол)диборана (29,86 г, 117,59 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (5,74 г, 7,84 ммоль) и KOAc (23,08 г, 235,17 ммоль). Перемешивали смесь при 70 °C в течение 2 часов, затем разбавляли водой (2 л), экстрагировали EtOAc (500 мл x 3), объединяли органические слои, сушили над Na_2SO и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/EtOAc от 10:1 до 5:1) с получением соединения **B** (21 г, 78,98%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 303,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,20 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,64 (с, 2H), 1,38 (с, 12H) м.д.

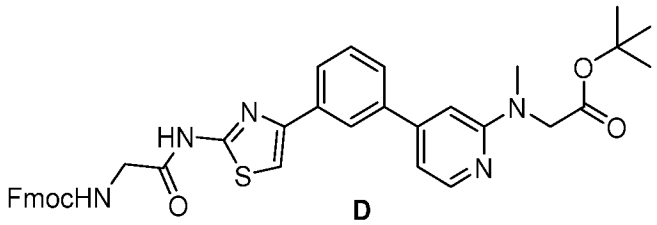
*Стадия 2: Получение промежуточного соединения 5, трет-бутил-2-[[4-[3-(2-аминотиазол-4-ил)фенил]-2-пиридил]метиламино]ацетата (**C**)*



C

Смесь соединения **B** (13,2 г, 43,83 ммоль), **I-86** (14,57 г, 48,21 ммоль), K_3PO_4 (27,91 г, 131,48 ммоль) и ди-трет-бутил(циклопентил)фосфана дихлорпалладия (II) (2,86 г, 4,38 ммоль) в смеси 1,4-диоксан (150 мл)/вода (40 мл) 3 раза дегазировали и продували азотом. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов, затем разбавляли водой (1 л) и экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/EtOAc от 10:1 до 1:1). Затем растирали полученный твердый материал с MeOH (200 мл) с получением соединения **C** (15 г, 35,94 ммоль, 63,13%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 397,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,15 - 8,08 (м, 2H), 7,86 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,09 (с, 2H), 6,92 - 6,90 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,12 (с, 3H), 1,37 (с, 9H) м.д.

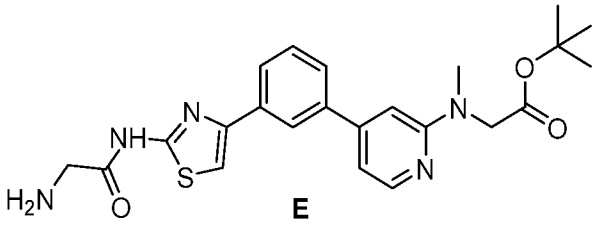
*Стадия 3: Получение трет-бутил-2-((4-(3-(2-(2-(((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)ацетамидо)тиазол-4-ил)фенил)пиридин-2-ил)(метил)амино)ацетата (**D**)*



D

К раствору соединения **C** (12,00 г, 40,35 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли EDCI (9,67 г, 50,44 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли трет-бутил-2-[[4-[3-(2-аминотиазол-4-ил)фенил]-2-пиридил]метиламино]ацетат (4 г, 10,09 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C еще 12 часов. Медленно выливали реакционную смесь в воду (600 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ДХМ/EtOAc от 1:0 до 5:1) с получением соединения **D** (5,2 г, выход 72,46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 676,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,37 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,77 - 7,68 (м, 4H), 7,60 - 7,54 (м, 1H), 7,43 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,38 - 7,33 (м, 2H), 6,95 - 6,90 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,36 - 4,32 (м, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,27 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,97 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,14 (с, 3H), 1,39 (с, 9H) м.д.

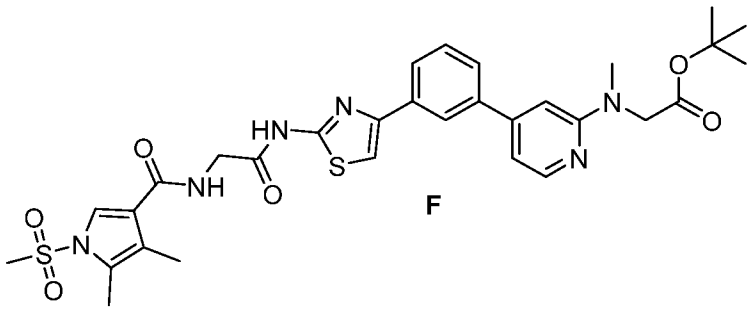
*Стадия 4: Получение трет-бутил-2-[[4-[3-[2-[(2-аминоацетил)амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]метиламино]ацетата (**E**)*



E

Смесь соединения **D** (5,1 г, 7,55 ммоль) и диметиламина в ТГФ (2,0 М, 120 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь и растирали остаток с петролейным эфиром (50 мл) с получением соединения **E** (3,2 г, 7,06 ммоль, выход 93,49%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 454,2. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,22 (с, 1Н), 8,15 (д, *J* = 5,2 Гц, 1Н), 7,98 (д, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,69 (д, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 7,57 - 7,54 (м, 1Н), 6,96 (д, *J* = 5,2 Гц, 1Н), 6,91 (с, 1Н), 5,64 - 5,54 (м, 2Н), 4,30 (с, 2Н), 3,44 (с, 2Н), 3,14 (с, 3Н), 1,38 (с, 9Н) м.д.

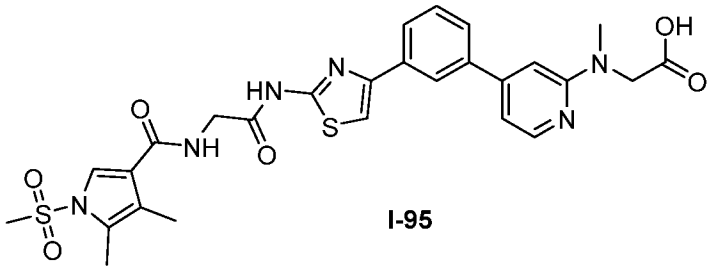
*Стадия 5: Получение трет-бутил-2-[[4-[3-[2-[[2-[(4,5-диметил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]метиламино]ацетата (**F**)*



F

Смесь 4,5-диметил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоновой кислоты (**E**, 263,44 мг, 1,21 ммоль), HATU (628,75 мг, 1,65 ммоль) и DIEA (427,43 мг, 3,31 ммоль, 576,05 мкл) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 30 °С в течение 0,5 часа. Затем добавляли соединение **I-84** (500 мг, 1,10 ммоль) и перемешивали смесь еще 2 часа. Выливали реакционную смесь в воду (100 мл), фильтровали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/EtOAc от 5:1 до 1:1) с получением соединения **F** (430 мг, выход 54,91%, чистота 91,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 653,2. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,38 (с, 1Н), 8,48 - 8,47 (м, 1Н), 8,22(с, 1Н), 8,16 (д, *J* = 5,2 Гц, 1Н), 7,98 (д, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 7,80 (с, 2Н), 7,70 (д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 7,59 - 7,57 (м, 1Н), 6,96 - 6,94 (м, 1Н), 6,91 (с, 1Н), 4,30 (с, 2Н), 4,11 (д, *J* = 5,6 Гц, 2Н), 3,48 (с, 3Н), 3,14 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н), 1,39 (с, 9Н) м.д.

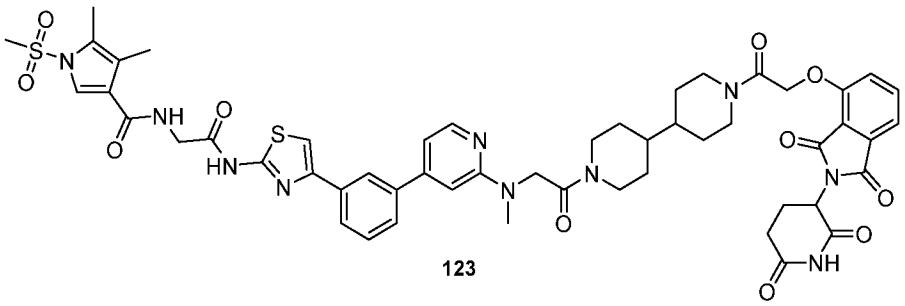
*Стадия 6: Получение промежуточного соединения 12, 2-[[4-[3-[2-[[2-[(4,5-диметил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]метиламино]уксусной кислоты (**I-95**)*



I-95

Смесь соединения **F** (430 мг, 0,66 ммоль) в HCl (6 М, 20 мл) перемешивали при 30 °C в течение 15 часов. Фильтровали реакционную смесь и растирали осадок на фильтре со смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1) с получением соединения **I-95** (260 мг, выход 57,35%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 597,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,44 (шс, 1H), 8,54 - 8,51(м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,88 - 7,87(м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,67 - 7,63 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,39 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,11 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,12 (с, 3H) м.д.

*Стадия 7: Получение N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[4-[1-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]-4-пиперидил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]метиламино]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4,5-диметил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамида (**соединение 123**)*



123

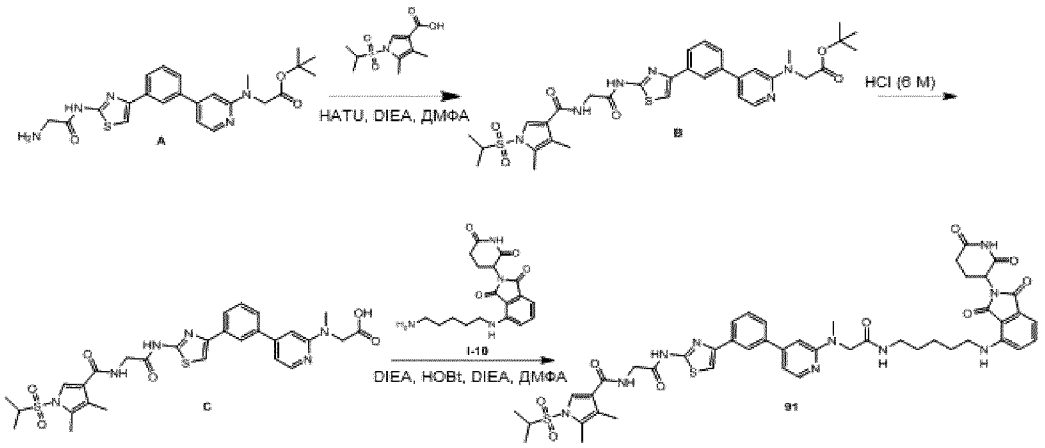
К смеси соединения **I-95** (50 мг, 0,079 ммоль), соединения **I-87** (49,99 мг, 0,083 ммоль) и DIEA (43,32 мг, 0,335 ммоль, 58,38 мкл) в ДМФА (1 мл) добавляли EDCI (20,88 мг, 0,11 ммоль) и HOBt (14,72 мг, 0,11 ммоль) и перемешивали смесь при 30 °C в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь добавляли в воду (8 мл) и собирали осадок фильтрацией. Твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [10 мМ водный раствор NH_4HCO_3/ACN]; B%: 27%-60%, 11 мин) с получением **соединения 123** (10,42 мг, 8,91 мкмоль, выход 11,28%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 1061,5. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,51 - 12,30 (м, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,97 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,82 - 7,74 (м, 3H), 7,67 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,58 - 7,52 (м, 1H), 7,45 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,89 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,28 - 5,01 (м, 3H), 4,61 - 4,44 (м, 2H), 4,40 - 4,28 (м, 2H), 4,13 - 4,05 (м, 2H), 3,99 - 3,89 (м, 1H), 3,86 - 3,76 (м, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 3,03 - 2,93 (м, 2H), 2,92 - 2,83 (м, 1H), 2,64 - 2,54 (м, 3H), 2,46 - 2,44

(м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,08 - 1,97 (м, 1H), 1,79 - 1,61 (м, 4H), 1,40 - 1,12 (м, 4H), 1,08 - 0,89 (м, 2H) м.д.

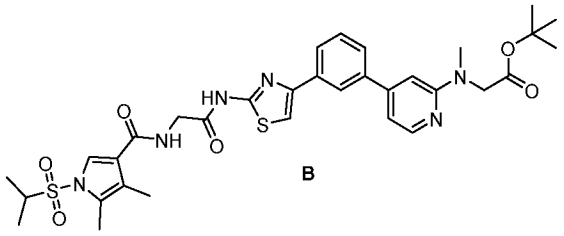
Таблица 12. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 123.**

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
41	N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[8-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]октиламино]-2-оксоэтил]метиламино]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4,5-диметил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	1037,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,37 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,47-8,46 (м, 1H), 8,20-8,14 (м, 2H), 7,96-7,78 (м, 6H), 7,55-7,74 (м, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 6,93-6,85 (м, 2H), 5,13-5,09 (м, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,18-4,09 (м, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,13-3,04 (м, 7H), 2,93-2,84 (м, 2H), 2,32 (с, 4H), 2,12-2,10 (м, 4H), 1,39-1,35 (м, 3H), 1,24-1,19 (м, 9H) м.д.
96	N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]пентиламино]-2-оксоэтил]метиламино]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4,5-диметил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	937,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,37 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 8,49 - 8,46 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,85 - 7,82 (м, 1H), 7,78 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 - 7,52 (м, 2H), 7,05 - 7,03 (м, 1H), 6,91 - 6,90 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,81 - 6,78 (м, 1H), 5,04 - 5,00 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,09 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,09 - 3,07 (м, 2H), 2,91 - 2,81 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,02 - 1,95 (м, 2H), 1,55 - 1,29 (м, 8H) м.д.
66	N-(2-((4-(3-(2-((2-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4,5-диметил-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	983,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,17 (с, 1H), 8,13 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 3H), 6,96 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 6,92 - 6,87 (м, 2H), 5,00 - 4,98 (м, 1H), 4,27 - 4,19 (м, 4H), 3,58 - 3,50 (м, 8H), 3,42 - 3,38 (м, 2H), 3,35 - 3,32 (м, 5H), 3,19 (с, 3H), 2,82 - 2,58 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,08 - 2,03 (м, 1H) м.д.

Соединение 91. N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]пентиламино]-2-оксоэтил]метиламино]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-изопропилсульфонил-4,5-диметилпиррол-3-карбоксамид

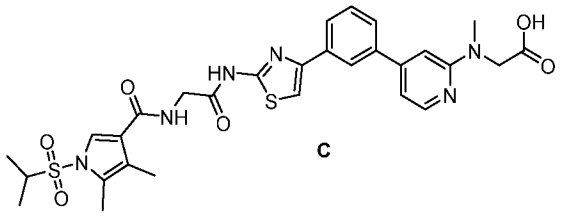


*Стадия 1: Получение трет-бутил-2-[[4-[3-[2-[[2-[(1-изопропилсульфонил-4,5-диметилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]метиламино]ацетата (**B**)*



К раствору 1-изопропилсульфонил-4,5-диметилпиррол-3-карбоновой кислоты (**A**, 416,44 мг, 1,70 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли HATU (880,25 мг, 2,32 ммоль) и DIPEA (997,34 мг, 7,72 ммоль, 1,34 мл). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 0,5 часа, после чего добавляли трет-бутил-2-[[4-[3-[2-[(2-аминоацетил)амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]метиламино]ацетат (полученный в соответствии со способом, описанным для соединения **I-84**, 700 мг, 1,54 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 30 °C в течение 2,5 часа, затем выливали в воду (150 мл) и фильтровали. Очищали осадок на фильтре колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/EtOAc от 5:1 до 1:1) с получением соединения **B** (630 мг, выход 54,36%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 681,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,41 (с, 1H), 8,54 - 8,21 (м, 1H), 8,22 - 8,21 (м, 1H), 8,15 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,98 - 7,96 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70 - 7,68 (м, 1H), 7,58 - 7,54 (м, 1H), 6,95 - 6,94 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,09 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,76 - 3,73 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,38 (с, 9H), 1,23 (с, 3H), 1,22 (с, 3H) м.д.

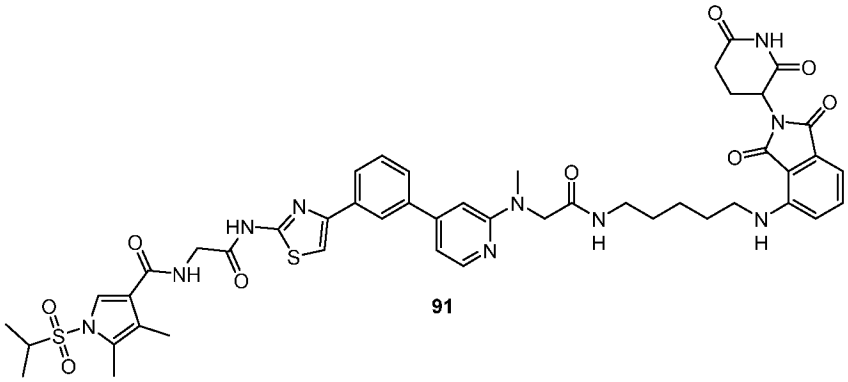
*Стадия 2: Получение 2-[[4-[3-[2-[[2-[(1-изопропилсульфонил-4,5-диметилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]метиламино]уксусной кислоты (**C**)*



C

Смесь соединения **B** (620 мг, 0,91 ммоль) в HCl (6 M, 20 мл) перемешивали при 30 °C в течение 15 часов. Фильтровали смесь, затем растирали со смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1) с получением соединения **C** (320 мг, выход 47,83%) в виде розового твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 625,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,44 (шс, 1H), 8,55 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,89 - 7,86 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,65 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,38 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,10 (сд, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,77 - 3,71(м, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,22 (с, 3H) м.д.

*Стадия 3: Получение N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]пентиламино]-2-оксоэтил]метиламино]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-изопропилсульфонил-4,5-диметилпиррол-3-карбоксамида (**соединение 91)***



91

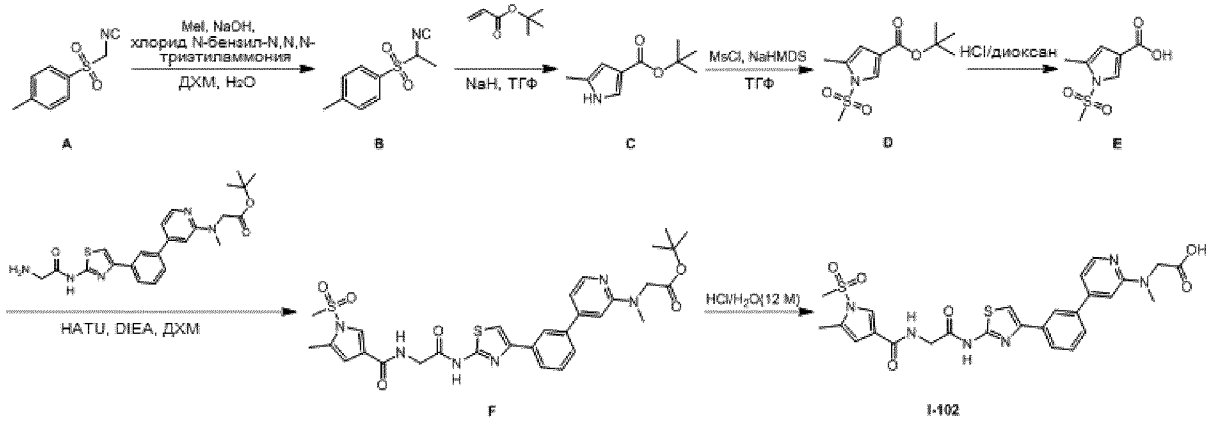
К раствору соединения **C** (25 мг, 0,040 ммоль), 4-(5-аминопентиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (**I-10**, 18,90 мг, 0,041 ммоль) и DIEA (25,86 мг, 0,220 ммоль, 34,85 мкл) в ДМФА (0,5 мл) добавляли HOBt (6,49 мг, 0,048 ммоль) и EDCI (9,21 мг, 0,048 ммоль) и перемешивали при 30 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (вода/ACN) с получение **соединения 91** (16,77 мг, выход 41,44%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 965,7. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,81 - 12,02 (м, 1H), 11,08 - 11,07 (м, 1H), 8,52 - 8,49 (м, 1H), 8,22 - 8,20 (м, 1H), 8,14 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 - 7,81 (м, 1H), 7,78 - 7,76 (м, 2H), 7,67 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,59 - 7,52 (м, 2H), 7,06 - 6,99 (м, 2H), 6,92 - 6,89 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,48 - 6,45 (м, 1H), 5,10 - 4,98 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,09 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,77 - 3,71 (м, 1H), 3,23 - 3,18 (м, 2H), 3,14 - 3,12 (м, 3H), 3,10 - 3,05(м, 2H), 2,59 - 2,54 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,04 - 1,98 (м, 1H), 1,56 - 1,49 (м, 2H), 1,46 - 1,40 (м, 3H), 1,33 - 1,26 (м, 2H), 1,23 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H) м.д.

Таблица 13. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 91.**

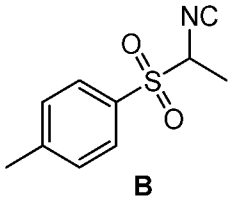
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
90	N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этиламино]-2-оксоэтил]метиламино]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-изопропилсульфонил-4,5-диметилпиррол-3-карбоксамид	1011,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,30 (с, 1H), 11,08 (шс, 1H), 8,50 - 8,48 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 - 7,82 (м, 1H), 7,77 - 7,76 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 - 7,52 (м, 2H), 7,10 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,60 - 6,56 (м, 1H), 5,06 - 5,01 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,08 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,79 - 3,69 (м, 1H), 3,59 - 3,56 (м, 2H), 3,50 (д, J = 4,0 Гц, 4H), 3,45 - 3,39 (м, 4H), 3,25 - 3,19 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,89 - 2,81 (м, 1H), 2,59 - 2,54 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,02 - 1,97 (м, 1H), 1,23 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
116	N-(2-((4-(3-(2-((2-(1'-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(изопропилсульфонил)-4,5-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид	1089,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,53 - 8,47 (м, 1H), 8,25 - 8,19 (м, 1H), 8,16 - 8,10 (м, 1H), 8,01 - 7,94 (м, 1H), 7,86 - 7,74 (м, 3H), 7,71 - 7,51 (м, 2H), 7,49 - 7,42 (м, 1H), 7,37 - 7,22 (м, 1H), 6,92 - 6,86 (м, 1H), 6,84 - 6,80 (м, 1H), 5,26 - 5,02 (м, 3H), 4,60 - 4,46 (м, 2H), 4,41 - 4,28 (м, 2H), 4,12 - 4,08 (м, 2H), 4,02 - 3,79 (м, 2H), 3,75-3,74 (м, 1H), 3,31 - 3,29 (м, 3H), 3,11 - 3,09 (м, 2H), 3,05 - 2,80 (м, 3H), 2,64 - 2,57 (м, 3H), 2,32 - 2,28 (м, 3H), 2,14 - 2,11 (м, 3H), 2,07 - 1,99 (м, 1H), 1,75 - 1,61 (м, 3H), 1,42 - 1,29 (м, 2H), 1,24 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,12 - 0,87 (м, 2H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
95	N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[8-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]октиламино]-2-оксоэтил]метиламино]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-изопропилсульфонил-4,5-диметилпиррол-3-карбоксамид	1065,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,27 (с, 1Н), 12,46 - 12,21 (м, 1Н), 12,53 - 12,15 (м, 1Н), 11,37 - 10,94 (м, 1Н), 8,50 - 8,52 (м, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,15 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,92 - 7,90 (м, 1Н), 7,84 - 7,76 (м, 4Н), 7,67 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,59 - 7,53 (м, 1Н), 7,49 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,39 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,94 - 6,93 (м, 1Н), 6,88 - 6,81 (м, 1Н), 5,14 - 5,10 (м, 1Н), 4,76 (с, 2Н), 4,19 (с, 2Н), 4,10 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,76 - 3,73 (м, 1Н), 3,16 - 3,09 (м, 5Н), 3,09 - 3,02 (м, 2Н), 2,90 - 2,86 (м, 1Н), 2,61 (д, J = 2,4 Гц, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н), 2,08 - 2,00 (м, 1Н), 1,44 - 1,35 (м, 4Н), 1,26 - 1,18 (м, 14Н) м.д.

Получение 2-[метил-[4-[3-[2-[[2-[(5-метил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]амино]уксусной кислоты (I-102)



*Стадия 1: Получение 1-(1-изоцианатоэтилсульфонил)-4-метилбензола (**B**)*

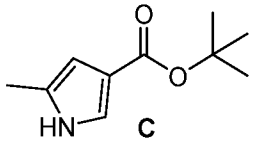


B

К раствору 1-(изоцианатометилсульфонил)-4-метилбензола (**A**, 30 г, 153,66 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли хлорид бензил(триэтил)аммония (7,00 г, 30,73 ммоль) и MeI (43,62 г, 307,32 ммоль, 19,13 мл) при 0 °C. Медленно добавляли NaOH (307,29 г, 2,30 моль, 30% в воде) и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 4 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (300 мл) и экстрагировали ДХМ (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с

получением соединения **B** (31 г, выход 81,36%, чистота 84,396%) в виде коричневого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 4,63-4,57 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,76 (д, J = 6,8 Гц, 3H) м.д.

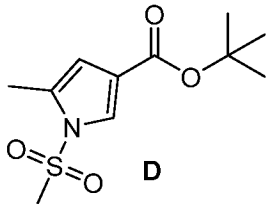
*Стадия 2: Получение трет-бутил-5-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (**C**)*



C

К раствору трет-бутилпроп-2-еноата (18,99 г, 148,14 ммоль, 21,50 мл) и соединения **B** (31 г, 148,14 ммоль) в ТГФ (400 мл) медленно добавляли NaH (7,11 г, 177,77 ммоль, 60% в минеральном масле) при 40 °C. Нагревали реакционную смесь до 70 °C и перемешивали в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в насыщенный водный раствор NH_4Cl (500 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 1:0-10:1) с получением соединения **C** (5,1 г, 20,09 ммоль, выход 13,56%, чистота 71,40%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M-56+H]^+$ = 126,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,08 (с, 1H), 7,23-7,21 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,54 (с, 9H) м.д.

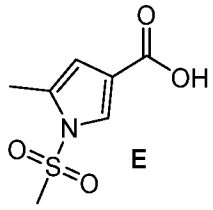
*Стадия 3: Получение трет-бутил-5-метил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксилата (**D**)*



D

К смеси соединения **C** (4,6 г, 25,38 ммоль) в ТГФ (80 мл) медленно добавляли NaHMDS (1 M, 50,76 мл) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут, затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (4,36 г, 38,07 ммоль, 2,95 мл) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 15 °C еще 16 часов, затем медленно выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой колоночной хроматографией (0,1% водный раствор аммиака) с получением соединения **D** (3,1 г, 47,10%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,63 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,40-6,39 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,44 (д, J = 0,8 Гц, 3H), 1,54 (с, 9H) м.д.

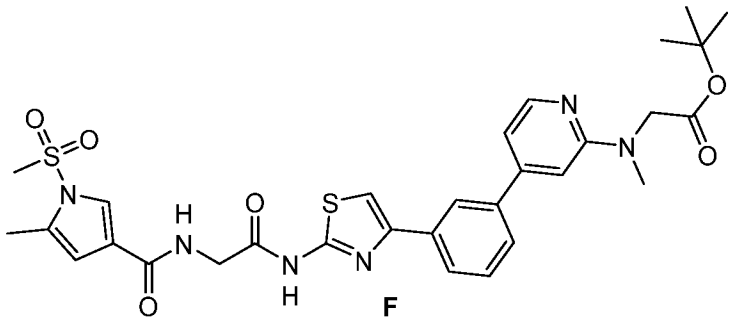
*Стадия 4: Получение 5-метил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоновой кислоты (**E**)*



E

Смесь соединения **D** (3,1 г, 11,95 ммоль) в растворе HCl/1,4-диоксан (4 М, 50 мл) перемешивали при 15 °С в течение 48 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и растирали остаток с МТБЭ (15 мл) и петролейным эфиром (15 мл) при 15 °С в течение 10 минут. Фильтровали смесь с получением соединения **E** (2,35 г, выход 96,74%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 204,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 7,69 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,44 (д, *J* = 0,8 Гц, 3H) м.д.

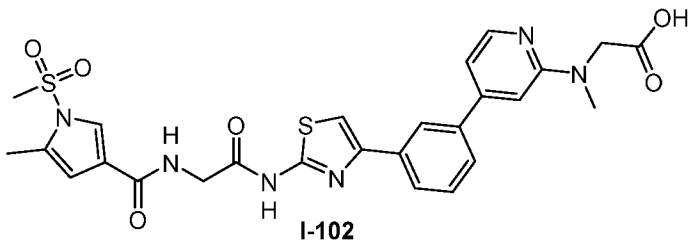
*Стадия 5: Получение трет-бутил-2-[метил-[4-[3-[2-[[2-[(5-метил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]амино]ацетата (**F**)*



F

К смеси соединения **E** (224,02 мг, 1,10 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (427,43 мг, 3,31 ммоль, 576,05 мкл), HATU (628,75 мг, 1,65 ммоль) и трет-бутил-2-[[4-[3-[2-[(2-аминоацетил)амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]метиламино]ацетат (500 мг, 1,10 ммоль) при 30 °С. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов, затем промывали водой (10 мл x 3). Концентрировали органические слои при пониженном давлении и растирали остаток с EtOAc (10 мл) с получением соединения **F** (550 мг, выход 76,58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 639,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,40 (с, 1H), 8,62-8,58 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,77 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,16 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,12 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,40 (с, 9H) м.д.

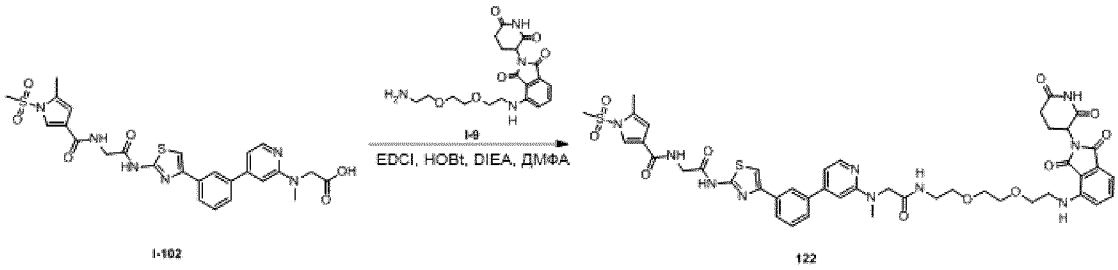
*Стадия 6: Получение 2-[метил-[4-[3-[2-[[2-[(5-метил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]амино]уксусной кислоты (**I-102**)*



I-102

Смесь соединения **F** (510 мг, 798,43 мкмоль) в HCl (12 M, 5 мл) перемешивали при 25 °C в течение 20 минут. Фильтровали реакционную смесь с получением соединения **I-102** (340 мг, 68,78%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 583,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,42 (с, 1H), 8,63-8,60 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,89 - 7,82 (м, 2H), 7,74 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,33 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,12 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 2,41 (с, 3H) м.д.

Соединение 122. Получение N-(2-((4-(3-(2-((2-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-метил-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамида



К смеси 2-[метил-[4-[3-[2-[[2-[(5-метил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]амино]уксусной кислоты (**I-102**, 40 мг, 0,064 ммоль) и 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (**I-9**, 26,13 мг, 0,064 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (41,75 мг, 0,32 ммоль, 56,27 мкл). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 15 минут, затем добавляли EDCI (18,58 мг, 0,096 ммоль) и HOBt (13,10 мг, 0,096 ммоль). После перемешивания в течение еще 16 часов выливали смесь в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 26%-56%, 10 мин) с получением **соединения 122** (9,9 мг, 14,48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 969,5. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,44 - 12,36 (м, 1 H), 11,11 (д, *J* = 4,4 Гц, 1 H), 8,63 - 8,60 (м, 1 H), 8,19 (с, 1 H), 8,13 (д, *J* = 5,2 Гц, 1 H), 7,96 (д, *J* = 8,0 Гц, 1 H), 7,90 - 7,87 (м, 1 H), 7,78 (с, 1 H), 7,74 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 H), 7,67 (д, *J* = 7,6 Гц, 1 H), 7,58 - 7,52 (м, 2 H), 7,11 (д, *J* = 8,8 Гц, 1 H), 7,03 (д, *J* = 7,2 Гц, 1 H), 6,92 - 6,90 (м, 1 H), 6,85 (с, 1 H), 6,60 - 6,57 (м, 1 H), 6,48 (с, 1 H), 5,06 - 5,02 (м, 1 H), 4,20 (с, 2 H), 4,11 (д, *J* = 5,6 Гц, 2 H), 3,58 - 3,56 (м, 2 H), 3,53 (с, 3 H), 3,50 - 3,48 (м, 4 H), 3,45 - 3,38 (м, 4 H), 3,23 - 3,19

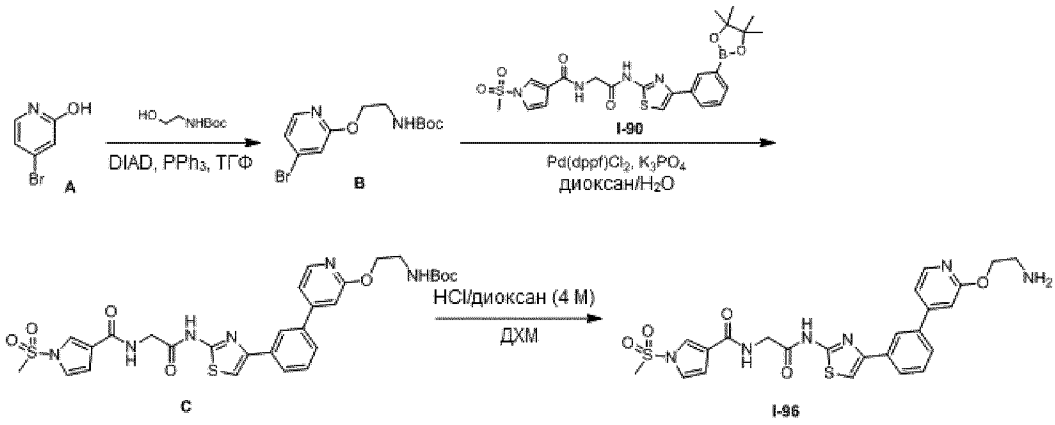
(м, 2 H), 3,16 (д, *J* = 5,2 Гц, 1 H), 3,11 (с, 3 H), 2,90 - 2,81 (м, 1 H), 2,58 (д, *J* = 2,4 Гц, 1 H), 2,40 (с, 3 H), 2,07 - 1,96 (м, 1 H) м.д.

Таблица 14. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 122.**

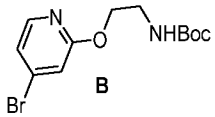
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
125	N-(2-((4-(3-(2-((2-((5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пентил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-метил-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	923,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (шс, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,64 - 8,62 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,88 - 7,85 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,75 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,66 (м, 1H), 7,57 - 7,53 (м, 2H), 7,04 - 7,00 (м, 2H), 6,92 - 6,91(м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,49 (с, 2H), 5,07 - 5,04 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,12 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,21 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,10 - 3,07 (м, 2H), 2,91 - 2,83 (м, 1H), 2,56 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,04 - 2,00 (м, 1H), 1,54 - 1,51 (м, 2H), 1,45 - 1,41 (м, 2H), 1,31 - 1,29 (м, 2H) м.д.
130	N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[4-[1-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]-4-пиперидил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]метиламино]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-5-метил-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	1047,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 - 12,41 (м, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,62 - 8,61 (м, 1H), 8,21 - 8,20 (м, 1H), 8,12 - 8,11 (м, 1H), 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (м, 3H), 7,67 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 - 7,53 (м, 1H), 7,45 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,34 - 7,30 (м, 1H), 6,89 - 6,88 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,18 - 5,12 (м, 2H), 4,53 - 4,52 (м, 2H), 4,34 - 4,33 (м, 2H), 4,12 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,97 - 3,92 (м, 1H), 3,83 - 3,78 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 3,02 - 2,85 (м, 4H), 2,62 - 2,56 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,08 - 2,01 (м, 1H), 1,74 - 1,65 (м, 4H), 1,34 - 1,22 (м, 4H), 1,00 - 0,93 (м, 2H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
131	N-(2-((4-(3-(2-((2-((8-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамидо)октил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-метил-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1023,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,44 - 12,39 (м, 1H), 11,13 - 11,11 (м, 1H), 8,63 - 8,59 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97 - 7,95 (м, 1H), 7,93 - 7,90 (м, 1H), 7,82 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 - 7,53 (м, 1H), 7,49 - 7,47 (м, 1H), 7,38 - 7,36 (м, 1H), 6,92 - 6,91 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,13 - 5,09 (м, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,12 - 4,08 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,12 - 3,10 (м, 4H), 3,06 - 3,01 (м, 2H), 2,61 - 2,55 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,04 - 2,00 (м, 1H), 1,40 - 1,34 (м, 4H), 1,25 - 1,17 (м, 8H) м.д.

Получение N-[2-[[4-[3-[2-(2-аминоэтокси)-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамида (I-96)



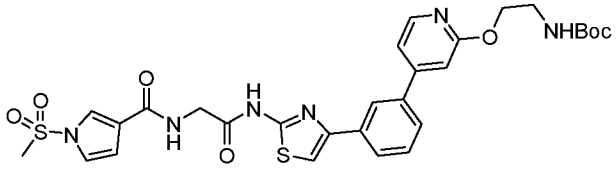
*Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[(4-бром-2-пиридил)окси]этил]карбамата (**B**)*



К раствору 4-бромпиридин-2-ола (**A**, 0,5 г, 2,87 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли PPh_3 (1,13 г, 4,31 ммоль) и трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)карбамат (555,87 мг, 3,45 ммоль, 534,49 мкл) при 0 °C. По каплям добавляли DIAD (871,62 мг, 4,31 ммоль, 838,10 мкл) и перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов. Гасили реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/EtOAc 3:1) с получением соединения **B** (0,6 г, 1,89 ммоль, 65,83%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{81}BrM+H]^+$ = 318,9.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 1,46 (с, 9H), 3,54 - 3,52 (м, 2H), 4,38 - 4,36 (м, 2H), 4,95 (с, 1H), 6,96 (д, J =1,6 Гц, 1H), 7,06 - 7,04 (м, 1H), 7,97 (д, J = 5,6 Гц, 1H) м.д.

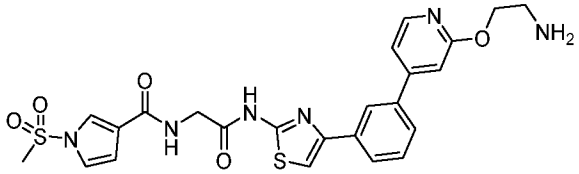
*Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]окси]этил]карбамата (**C**)*



C

Смесь 1-метилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]пиррол-3-карбоксамида (**I-90**, 530 мг, 1,0 ммоль), соединения **B** (380,31 мг, 1,20 ммоль), K_3PO_4 (636,30 мг, 3,00 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (73,11 мг, 0,1 ммоль) в смеси 1,4-диоксан (6 мл)/вода (2 мл) три раза дегазировали и продували азотом. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/EtOAc 1:1) с получением соединения **C** (0,4 г, 62,48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 641,2.
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 1,39 (с, 9H), 3,58 (с, 3H), 4,16 - 4,14 (м, 2H), 4,33 - 4,31 (м, 2H), 6,79 - 6,77 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,34 - 7,30 (м, 1H), 7,38 - 7,36 (м, 1H), 7,59 - 7,57 (м, 1H),7,75 - 7,73 (м, 1H), 7,85 (с, 2H), 8,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,70 - 8,68 (м, 1H),12,44 (с, 1H) м.д.

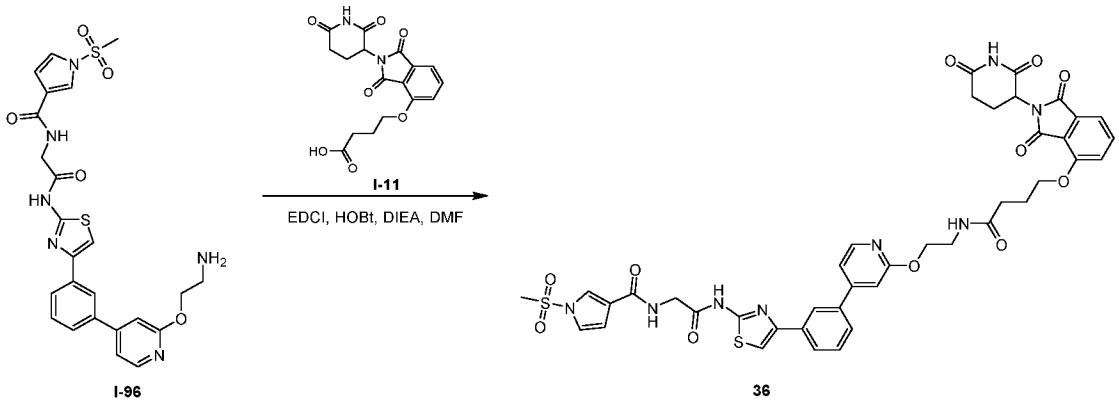
*Стадия 3: Получение N-[2-[[4-[3-[2-(2-аминоэтокси)-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамида (**I-96**)*



I-96

К раствору соединения **C** (300 мг, 0,468 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (4 М, 2,34 мл). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Суспендировали остаток в МТБЭ (10 мл), фильтровали и растирали с ТБМЭ (3 мл) с полулчением неочищенного соединения **I-96** (0,25 г, выход 92,53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 541,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,44 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,33 - 8,26 (м, 2H), 8,03 (д, J = 7,8 Гц, 3H), 7,85 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 - 7,57 (м, 1H), 7,45 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,35 - 7,30 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,57 - 4,47 (м, 2H), 4,16 - 4,14 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,29-3,25 (м, 2H) м.д.

Соединение 36. Получение N-[2-[[4-[3-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксибутаноиламино]этокси]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамида



I-96 36

К раствору N-[2-[[4-[3-[2-(2-аминоэтокси)-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамида (**I-96**, 30 мг, 0,052 ммоль), 4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксибутановой кислоты (**I-11**, 22,48 мг, 0,06 ммоль), EDCI (19,93 мг, 0,103 ммоль) и HOBt (14,05 мг, 0,103 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (33,59 мг, 0,259 ммоль, 45,28 мкл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и напрямую очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150 x 25 x 10 мкм; подвижная фаза: [0,225% муравьиная кислота в воде/ACN: 38%-68%, 9 мин) с получением **соединения 36** (14,03 мг, выход 28,94%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 883,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,76 - 8,74 (м, 1H), 8,32 - 8,22 (м, 2H), 8,16 - 8,14 (м, 1H), 8,00 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,89 - 7,69 (м, 4H), 7,60 - 7,30 (м, 5H), 7,14 (с, 1H), 6,79 - 6,78 (м, 1H), 5,09 - 5,06 (м, 1H), 4,40 - 4,13 (м, 6H), 3,59 (с, 3H), 3,51 - 3,47 (м, 2H), 2,94 - 2,81 (м, 1H), 2,62 - 2,53 (м, 2H), 2,34 - 2,32 (м, 2H), 2,06 - 1,94 (м, 3H) м.д.

Таблица 15. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 36.**

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
37	N-[2-[[4-[3-[2-[2-[[2-[[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]метил]циклопропанкарбонил]амино]этокси]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	952,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,74 - 8,73 (м, 1H), 8,38 - 8,19 (м, 3H), 8,03 - 7,70 (м, 6H), 7,59 - 7,29 (м, 5H), 7,13 (с, 1H), 6,79 - 6,78 (м, 1H), 5,14 - 5,11 (м, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,33 - 4,31 (м, 2H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,52 - 3,47 (м, 2H), 3,35 - 3,31 (м, 2H), 2,97 - 2,83 (м, 1H), 2,64 - 2,53 (м, 2H), 2,07 - 1,98 (м, 1H), 1,77 - 1,67 (м, 1H), 1,42 - 1,30 (м, 1H), 0,96 - 0,80 (м, 2H) м.д.

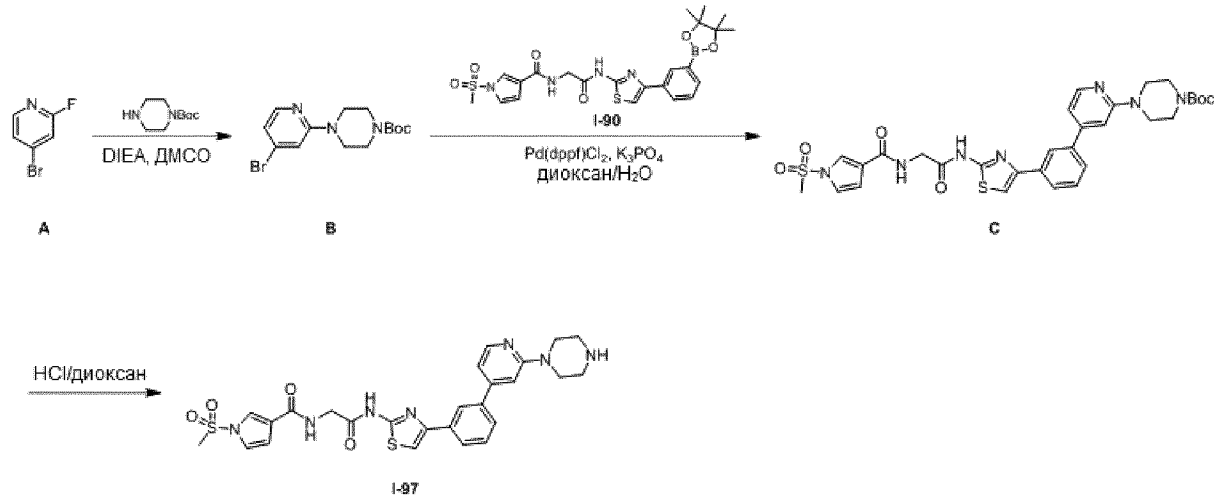
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
38	N-(2-((4-(3-(2-(2-(3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этокси)этокси)пропанамидо)этокси)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	957,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,74 - 8,73 (м, 1H), 8,32 - 8,22 (м, 2H), 8,12 - 8,11 (м, 1H), 8,00 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,89 - 7,71 (м, 4H), 7,57 - 7,55 (м, 1H), 7,43 - 7,29 (м, 4H), 7,15 (с, 1H), 6,79 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,13 - 5,10 (м, 1H), 4,33 - 4,31 (м, 2H), 4,28 - 4,22 (м, 2H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,81 - 3,70 (м, 2H), 3,63 - 3,54 (м, 7H), 3,52 - 3,46 (м, 4H), 2,94 - 2,82 (м, 1H), 2,64 - 2,53 (м, 2H), 2,35 - 2,33 (м, 2H), 2,10 - 1,99 (м, 1H) м.д.
68	N-[2-[[4-[3-[2-[2-[3-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиэтокси]этокси]пропаноиламино]этокси]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	957,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,75 - 8,73 (м, 1H), 8,32 - 8,21 (м, 2H), 8,12 - 8,10 (м, 1H), 8,00 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,89 - 7,70 (м, 4H), 7,59 - 7,31 (м, 5H), 7,15 (с, 1H), 6,80 - 6,79 (м, 1H), 5,10 - 5,07 (м, 1H), 4,37 - 4,26 (м, 4H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,81 - 3,73 (м, 2H), 3,64 - 3,58 (м, 7H), 3,52 - 3,46 (м, 4H), 2,95 - 2,82 (м, 1H), 2,63 - 2,52 (м, 2H), 2,36 - 2,34 (м, 2H), 2,06 - 1,96 (м, 1H) м.д.
69	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N10-(2-((4-(3-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)фенил)пиридин-2-ил)окси)этил)декандиамид	1137,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,89 - 8,84 (м, 1H), 8,28 - 8,22 (м, 1H), 8,22 - 8,16 (м, 1H), 8,02 - 7,97 (м, 1H),7,87 - 7,84 (м, 1H), 7,69 - 7,63 (м, 1H), 7,58 - 7,52 (м, 2H), 7,49 - 7,44 (м, 2H), 7,43 - 7,38 (м, 2H), 7,34 - 7,27 (м, 2H), 7,14 - 7,11 (м, 1H), 6,84 - 6,81 (м, 1H), 4,67 - 4,48 (м, 4H), 4,46 - 4,32 (м, 3H), 4,30 - 4,27 (м, 2H), 3,95 - 3,88 (м, 1H), 3,84 - 3,78 (м, 1H), 3,65 - 3,57 (м, 2H), 3,42 - 3,38 (м, 3H), 2,50 - 2,44 (м, 3H), 2,24 - 2,03 (м, 6H), 1,62 - 1,47 (м, 4H), 1,32 - 1,20 (м, 8H), 1,05 (с, 9H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
71	N-(2-((4-(3-(2-(((S)-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-4,11-диоксо-6,9-диокса-3,12-диазапентадецил)окси)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1113,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,98 - 8,96 (м, 1H), 8,69 - 8,66 (м, 1H), 8,60 - 8,66 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,02 - 7,93 (м, 2H), 7,86 - 7,82 (м, 2H), 7,72 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 - 7,48 (м, 2H), 7,38 - 7,36 (м, 4H), 7,33 - 7,31 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,79 - 6,77 (м, 1H), 5,19 - 5,16 (м, 1H), 4,58 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,43 (м, 1H), 4,39 - 4,29 (м, 4H), 4,15 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,00 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,66 - 3,54 (м, 12H), 2,43 (с, 3H), 2,10 - 2,04 (м, 1H), 1,94 - 1,90 (м, 1H), 0,94 - 0,91 (м, 9H) м.д.
76	N'-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]-N-[2-[[4-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]окси]этил]бутандиамид	1053,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d$_6$) δ = 8,98 (с, 1H), 8,70 - 8,65 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,07 (м, 1H), 8,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,87 - 7,83 (м, 2H), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,44 - 7,37 (м, 5H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,78 (д, J =3,2 Гц, 1H), 5,11 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,56 - 4,39 (м, 3H), 4,36 - 4,31 (м, 3H), 4,27 - 4,13 (м, 3H), 3,70 - 3,60 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,51 - 3,42 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,42 - 2,33 (м, 4H), 2,07 - 1,85 (м, 2H), 0,93 (с, 9H) м.д.
77	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N5-(2-((4-(3-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)фенил)пиридин-2-ил)окси)этил)глутарамид	1067,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,88 - 8,80 (с, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,19 - 8,11 (м, 1H), 7,98 - 7,91 (м, 1H), 7,90 -7,80 (м, 1H), 7,67 - 7,54 (м, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 2H), 7,46 - 7,39 (м, 2H), 7,38 - 7,31 (м, 2H), 7,31 - 7,22 (м, 2H), 7,10 (д, J =0,8 Гц, 1H), 6,81 (м, 1H), 4,64 - 4,56 (м, 2H), 4,54 (м, 2H), 4,44 - 4,36 (м, 2H), 4,30 (с, 1H), 4,29 - 4,23 (м, 2H), 3,96 - 3,74(м, 2H), 3,66 - 3,55 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,47 - 2,37 (с, 3H), 2,31-2,30 (м, 2H), 2,27 (с, 2H), 2,21 - 1,99 (м, 2H), 1,98 - 1,83(м, 2H), 1,09 - 0,92 (с, 9H) м.д.

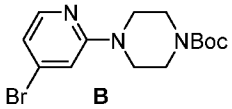
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
78	N-[2-[[4-[3-[2-[2-[[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]ацетил]амино]этокси]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	1069,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,97 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,58 (м, 1Н), 8,33 - 8,22 (м, 3Н), 8,01 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,88 - 7,83 (м, 2Н), 7,81 (д, J = 9,6 Гц, 1Н), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,57 (м, 1Н), 7,40 (с, 4Н), 7,39 - 7,36 (м, 1Н), 7,34 - 7,30 (м, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 6,79 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 5,14 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 4,57 (д, J = 9,6 Гц, 1Н), 4,46 -4,37 (м, 4Н), 4,26 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,08 (с, 2Н), 4,02 (с, 2Н), 3,63 (д, J = 6,0 Гц, 1Н), 3,58 (с, 3Н), 3,55 - 3,54 (м, 1Н), 2,44 (с, 3Н), 2,11 - 2,01 (м, 1Н), 1,97 - 1,84 (м, 1Н), 0,93 (с, 9Н) м.д.
80	N-[2-[[4-[3-[2-[2-[[2-[[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксиацетил]амино]метил]циклопропанкарбонил]амино]этокси]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	952,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,12 (шс, 1Н), 8,72 - 8,70 (м, 1Н), 8,41 - 8,18 (м, 4Н), 8,04 - 7,54 (м, 6Н), 7,46 - 7,29 (м, 4Н), 7,17 - 7,12 (м, 1Н), 6,80 - 6,79 (м, 1Н), 5,12 - 5,10 (м, 1Н), 4,76 - 4,63 (м, 2Н), 4,36 - 4,35 (м, 2Н), 4,16 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,58 (с, 3Н), 3,53 - 3,47 (м, 3Н), 3,34 - 3,30 (м, 2Н), 2,96 - 2,82 (м, 1Н), 2,64 - 2,56 (м, 1Н), 2,11 - 1,98 (м, 1Н), 1,76 - 1,67 (м, 1Н), 1,45 - 1,32 (м, 1Н), 0,90 - 0,86 (м, 2Н) м.д.
81	N-[2-[[4-[3-[2-[2-[3-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]пропаноиламино]этокси]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	956,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11,09 (шс, 1Н), 8,72 - 8,71 (м, 1Н), 8,33 - 8,21 (м, 2Н), 8,13 - 7,53 (м, 7Н), 7,42 - 6,95 (м, 5Н), 6,79 - 6,78 (м, 1Н), 6,57 - 6,56 (м, 1Н), 5,07 - 5,04 (м, 1Н), 4,42 - 4,09 (м, 4Н), 3,64 - 3,56 (м, 7Н), 3,54 - 3,44 (м, 8Н), 2,92 - 2,82 (м, 1Н), 2,63 - 2,55 (м, 2Н), 2,36 - 2,33 (м, 2Н), 2,08 - 1,93 (м, 1Н) м.д.

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
82	N-[2-[[4-[3-[2-[2-[11-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]ундеканоиламино]этокси]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	980,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,69 - 8,68 (м, 1Н), 8,36 - 8,22 (м, 2Н), 8,07 - 7,28 (м, 10Н), 7,14 (с, 1Н), 7,04 - 7,02 (м, 2Н), 6,84 - 6,74 (м, 1Н), 6,49 - 6,47 (м, 1Н), 5,06 - 5,04 (м, 1Н), 4,34 - 4,33 (м, 2Н), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,58 (с, 3Н), 3,46 - 3,45 (м, 2Н), 3,28 - 3,21 (м, 2Н), 2,94 - 2,84 (м, 2Н), 2,61 (д, J = 2,4 Гц, 2Н), 2,12 - 2,01 (м, 3Н), 1,54 - 1,44 (м, 4Н), 1,20 (с, 10Н) м.д.
83	N-[2-[[4-[3-[2-[2-[3-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]амино]этокси]этокси]пропаноиламино]этокси]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	956,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,72 - 8,70 (м, 1Н), 8,33 - 7,70 (м, 7Н), 7,59 - 7,11 (м, 6Н), 7,00 (с, 1Н), 6,89 - 6,87 (м, 1Н), 6,79 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,04 - 5,03 (м, 1Н), 4,38 - 4,14 (м, 4Н), 3,66 - 3,47 (м, 15Н), 2,91 - 2,82 (м, 1Н), 2,59 (с, 2Н), 2,35 - 2,33 (м, 2Н), 2,03 - 1,94 (м, 1Н) м.д.
85	N1-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N7-(2-((4-(3-(2-(2-(1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)фенил)пиридин-2-ил)окси)этил)гептандиамид	1095,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (шс, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,70 - 8,68 (м, 1Н), 8,56 - 8,54 (м, 1Н), 8,25 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 8,01 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 7,86 - 7,81 (м, 3Н), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,59 - 7,57 (м, 1Н), 7,46 - 7,35 (м, 6Н), 7,34 - 7,30 (м, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 6,80 - 6,78 (м, 1Н), 5,14 (с, 1Н), 4,54 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 4,46 - 4,41 (м, 2Н), 4,36 - 4,31 (м, 3Н), 4,25 - 4,15 (м, 3Н), 3,66 (с, 2Н), 3,58 (с, 4Н), 2,44 (с, 3Н), 2,29 - 2,20 (м, 1Н), 2,15 - 2,00 (м, 5Н), 1,94 - 1,87 (м, 1Н), 1,54 - 1,46 (м, 4Н), 1,26 - 1,20 (м, 2Н), 0,93 (с, 9Н) м.д.

Получение 1-метилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(2-пиперазин-1-ил-4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]пиррол-3- карбоксамида (I-97)



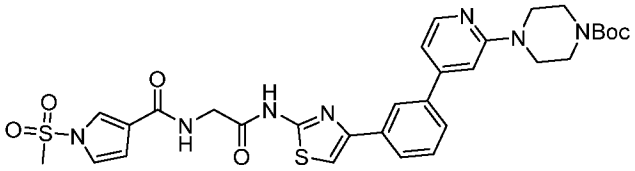
*Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(4-бром-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (**B**)*



B

К раствору 4-бром-2-фторпиридина (**A**, 2 г, 11,36 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (4,23 г, 22,73 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли DIPEA (7,34 г, 56,82 ммоль, 9,90 мл). Перемешивали смесь при 120 °C в течение 16 часов, затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения **B** (3,5 г, 85,86%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{81}BrM+H]^+$ = 343,9. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,99 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,85 - 6,83 (м, 1H), 3,54 - 3,48 (м, 4H), 3,41 - 3,39 (м, 4H), 1,42 (с, 9H) м.д.

*Стадия 2: Получение трет-бутил-4-[4-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (**C**)*

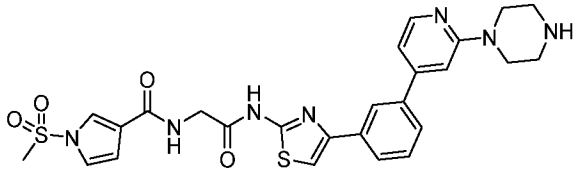


C

К раствору 1-метилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]пиррол-3-карбоксамида (**I-90**, 800 мг, 1,51 ммоль) и соединения **B** (774,24 мг, 2,26 ммоль) в смеси 1,4-диоксан (8 мл)/вода (0,8 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (110,36 мг, 0,150 ммоль) и K_3PO_4 (960,44 мг, 4,52 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 4 часов, затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/EtOAc от 5:1 до 1:2) с получением

соединения **C** (650 мг, 57,96%, чистота 89,533%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 666,1.

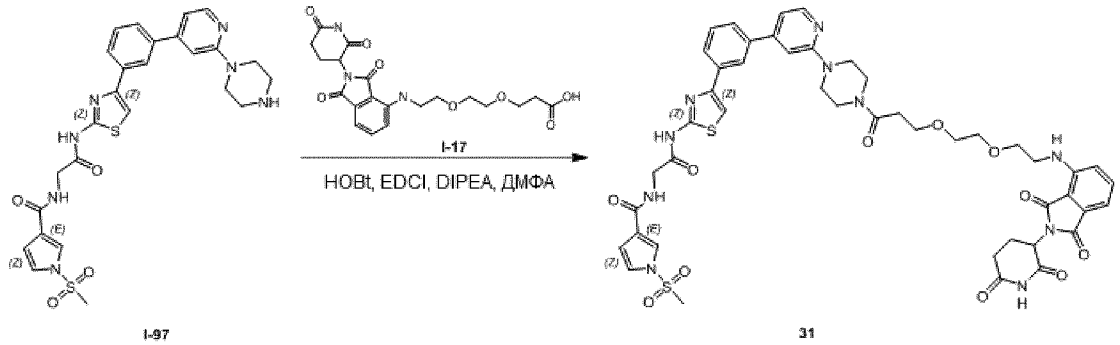
*Стадия 3: Получение 1-метилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(2-пиперазин-1-ил-4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]пиррол-3-карбоксамида (**I-97**)*



I-97

Раствор соединения **C** (400 мг, 0,660 ммоль) в 4 М растворе HCl/1,4-диоксан (4 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и перемешивали остаток с МТБЭ (5 мл) в течение 5 минут. Отфильтровывали твердое вещество и растирали с МТБЭ (3 мл x 3) с получением соединения **I-97** (120 мг, 23,92%, чистота 72,112%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 566,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,36 (с, 1H), 8,15 - 8,09 (м, 2H), 7,86 - 7,82 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,63 - 7,59 (м, 1H), 7,51 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,29 - 7,28 (м, 1H), 6,83 - 6,82 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,14 - 4,11 (м, 4H), 3,55 - 3,51 (м, 4H), 3,39 (с, 3H) м.д.

Соединение 31. Получение N-[2-[[4-[3-[2-[4-[3-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]пропаноил]пиперазин-1-ил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамида



I-97 **31**

К раствору 3-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]пропановой кислоты (**I-17**, 17,99 мг, 0,041 ммоль) в ДМФА (0,4 мл) добавляли EDCI (11,94 мг, 0,062 ммоль) и HOBt (8,42 мг, 0,062 ммоль) при 10 °C. Добавляли 1-метилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(2-пиперазин-1-ил-4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]пиррол-3-карбоксамид (**I-97**, 25 мг, 0,041 ммоль) и DIPEA (16,10 мг, 0,124 ммоль, 21,70 мкл) и перемешивали смесь при 25 °C в течение 2,5 часа. Напрямую очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [10 мМ водный раствор NH4HCO3/ACN] 26%-56%, 10 мин) с получением **соединения 31** (15,33 мг, 37,64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 981,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,44 - 12,31 (м, 1H), 11,12 - 11,05 (м, 1H), 8,66 - 8,64 (м, 1H), 8,21 - 8,20 (м, 2H), 7,98 - 7,76 (м, 1H), 7,85 - 7,84 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 - 7,68 (м, 1H), 7,57 - 7,53 (м, 2H), 7,32 - 7,30 (м, 1H), 7,12 - 7,10 (м, 2H), 7,02 - 6,99 (м, 2H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 6,60 - 6,57 (м, 1H), 5,06 - 5,02 (м, 1H), 4,14 -

4,13 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,67 - 3,52 (м, 19H), 3,46 - 3,42 (м, 3H), 2,90 - 2,82 (м, 2H), 2,62 - 2,59 (м, 4H), 2,05 - 1,98 (м, 2H) м.д.

Таблица 16. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 31.**

№ соединения	Название	ЖХМС, ИЭР (m/z)	1H ЯМР
32	N-[2-[[4-[3-[2-[4-[2-[[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]метил]циклопропанкарбонил]пиперазин-1-ил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	977,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 - 12,31 (м, 1H), 11,14 - 11,08 (м, 1H), 8,69 - 8,66 (м, 1H), 8,22 - 8,15 (м, 2H), 7,98 - 7,96 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,92 - 7,87 (м, 1H), 7,85 - 7,84 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,75 - 7,71 (м, 1H), 7,67 - 7,65 (м, 1H), 7,56 - 7,52 (м, 1H), 7,42 - 7,40 (м, 1H), 7,37 - 7,35 (м, 1H), 7,32 - 7,30 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,97 - 6,96 (м, 1H), 6,78 - 6,77 (м, 1H), 5,12 - 5,07 (м, 1H), 4,79 - 4,68 (м, 2H), 4,15 - 4,13 (м, 2H), 3,77 - 3,52 (м, 13H), 3,16 - 3,13 (м, 2H), 2,91 - 2,79 (м, 2H), 2,13 - 1,98 (м, 2H), 1,58 - 1,48 (м, 1H), 1,00 - 0,96 (м, 1H), 0,92 - 0,88 (м, 1H) м.д.
33	N-[2-[[4-[3-[2-[4-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксибутаноил]пиперазин-1-ил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	908,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,23 (с, 1H), 8,19 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,82 - 7,75 (м, 1H), 7,64 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,51 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,30-7,29 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,05-7,03 (м, 1H), 6,83 -6,82(м, 1H), 5,11 - 5,06 (м, 1H), 4,33 - 4,30 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,84 - 3,74 (м, 4H), 3,73 - 3,53 (м, 5H), 3,40 (с, 3H), 2,88 - 2,69 (м, 5H), 2,26 - 2,19 (м, 2H), 2,16 - 2,08 (м, 1H) м.д.
34	N-(2-((4-(3-(2-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)этокси)этокси)пропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	982,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,54 - 12,22 (м, 1H), 11,16 - 11,02 (м, 1H), 8,68 - 8,65 (м, 1H), 8,21 - 8,19 (м, 2H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 - 7,84 (м, 1H), 7,79 - 7,75 (м, 2H), 7,70 - 7,68 (м, 1H), 7,56 - 7,53 (м, 1H), 7,50 - 7,48 (м, 1H), 7,43 - 7,41 (м, 1H), 7,32 - 7,30 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,00 - 6,99 (м, 1H), 6,78 - 6,76 (м, 1H), 5,09 - 5,05 (м, 1H), 4,32 - 4,30 (м, 2H), 4,14 - 4,13 (м, 2H), 3,80 - 3,77 (м, 2H), 3,67 - 3,63 (м, 7H), 3,57 - 3,52 (м, 12H), 2,91 - 2,82 (м, 1H), 2,63 - 2,59 (м, 4H), 2,04 - 1,98 (м, 1H) м.д.

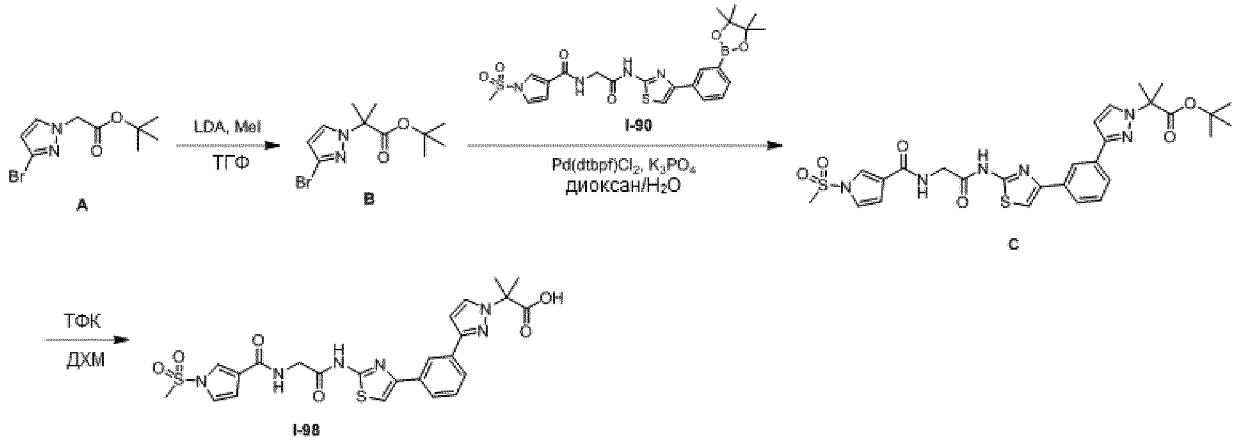
№ соединения	Название	ЖХМС, ИЭР (m/z)	1H ЯМР
35	N-[2-[[4-[3-[2-[4-[11-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]амино]ундеканоил]пиперазин-1-ил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	1005,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,69 (м, 1H), 8,26 - 8,18 (м, 2H), 7,98 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,52 (м, 2H), 7,35 - 7,28 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,02 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,85-6,82 (м, 1H), 6,79-6,77 (м, 1H), 5,05-5,00 (м, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,58 (с, 8H), 3,17 - 3,12 (м, 2H), 2,94 - 2,82 (м, 1H), 2,40 - 2,31 (м, 3H), 2,05 - 1,94 (м, 1H), 1,62 - 1,48 (м, 4H), 1,44 - 1,32 (м, 4H), 1,31 - 1,21 (м, 10H) м.д.
39	N-[2-[[4-[3-[2-[4-[2-[[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксиацетил]амино]метил]циклопропанкарбонил]пиперазин-1-ил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	976,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,71 - 8,68 (м, 1H), 8,32 - 8,29 (м, 1H), 8,20 - 8,17 (м, 2H), 7,97 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,86 - 7,84 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,58 - 7,52 (м, 1H), 7,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,33 - 7,30 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,97 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,79 - 6,77 (м, 1H), 5,12 - 5,08 (м, 1H), 4,72 - 4,66 (м, 2H), 4,14 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,77 - 3,71 (м, 4H), 3,59 - 3,52 (м, 7H), 3,19 - 3,06 (м, 2H), 2,98 - 2,82 (м, 3H), 2,11 - 2,06 (м, 1H), 2,05 - 2,00 (м, 1H), 1,58 - 1,55 (м, 1H), 1,00 - 0,98 (м, 1H), 0,90 - 0,86 (м, 1H) м.д.
40	N-(2-((4-(3-(2-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этокси)этокси)пропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	981,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,72 - 8,28 (м, 1H), 8,23 - 8,21 (м, 2H), 7,98 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,86 - 7,84 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 - 7,53 (м, 2H), 7,34 - 7,31 (м, 1H), 7,18 - 7,15 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,03 - 7,00 (м, 2H), 6,91 - 6,87 (м, 1H), 6,79 - 6,77 (м, 1H), 5,06 - 5,00 (м, 1H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,67 - 3,64 (м, 4H), 3,59 - 3,54 (м, 14H), 2,91 - 2,82 (м, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,65 - 2,62 (м, 2H), 2,57 - 2,54 (м, 2H), 2,54 - 2,52 (м, 2H), 2,01 - 1,97 (м, 1H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХМС, ИЭР (m/z)	1Н ЯМР
70		1162,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,88 - 8,85 (м, 1Н), 8,47 - 8,41 (м, 1Н), 8,27 - 8,24 (м, 1Н), 8,22 - 8,18 (м, 1Н),8,01 - 7,95 (м, 1Н), 7,88 - 7,83 (м, 1Н), 7,83 - 7,77 (м, 1Н), 7,68 - 7,63 (м, 1Н), 7,56 - 7,38 (м, 7Н), 7,31 - 7,28 (м, 1Н), 7,13- 7,11 (м, 1Н), 7,07 - 7,03 (м, 1Н), 6,85 - 6,82 (м, 1Н), 4,66 - 4,49 (м, 4Н), 4,41 - 4,33 (м, 1Н), 4,30 - 4,25 (м, 2Н), 3,95 - 3,59 (м, 10Н), 3,40 (с, 3Н), 2,51 - 2,45 (м, 5Н), 2,35 - 2,22 (м, 3Н), 2,16 - 2,04 (м, 1Н), 1,67 - 1,58 (м, 4Н), 1,39 - 1,33 (м, 8Н), 1,05 (с, 9Н) м.д.
72	N-[2-[[4-[3-[2-[4-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]ацетил]пиперазин-1-ил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	1094,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d$_6$) δ = 8,98 (с, 1Н), 8,69 (м, 1Н), 8,58 (м, 1Н), 8,26 - 8,20 (м, 2Н), 7,99 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,86 (м, 1Н), 7,83 - 7,76 (м, 2Н), 7,72 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,57 (м, 1Н), 7,40 (с, 5Н), 7,32 (д, J = 3,2 Гц, 1Н), 7,13 (с, 1Н), 7,06 - 6,98 (м, 1Н), 6,79 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 5,15 (д, J = 3,2 Гц, 1Н), 4,58 (д, J = 9,6 Гц, 1Н), 4,49 - 4,26 (м, 7Н), 4,16 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 4,05 (с, 2Н), 3,72 - 3,61 (м, 7Н), 3,58 (с, 3Н), 3,51 (д, J = 2,4 Гц, 2Н), 2,45 (с, 3Н), 2,12 - 2,01 (м, 1Н), 1,94-1,90 (м, 1Н), 0,97 (с, 9Н) м.д.
73	N-[2-[[4-[3-[2-[4-[3-[2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксиэтокси]этокси]пропаноил]пиперазин-1-ил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	982,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d$_6$) δ = 12,43 - 12,39 (м, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,70 - 8,66 (м, 1Н), 8,23 - 8,21 (м, 2Н), 7,98 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,86 - 7,85 (м, 1Н), 7,82 - 7,79 (м, 2Н), 7,71 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,58 - 7,54 (м, 1Н), 7,44 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,37 - 7,31 (м, 2Н), 7,12 (с, 1Н), 7,02 - 6,99 (м, 1Н), 6,80 - 6,77 (м, 1Н), 5,14 - 5,10 (м, 1Н), 4,30 - 4,28 (м, 2Н), 4,15 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,80 - 3,77 (м, 2Н), 3,70 - 3,54 (м, 18Н), 2,94 - 2,84 (м, 1Н), 2,66 - 2,60 (м, 3Н), 2,06 - 2,04 (м, 1Н) м.д.

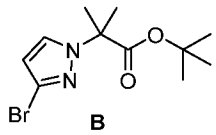
№ соединения	Название	ЖХМС, ИЭР (m/z)	1H ЯМР
74	N-[2-[[4-[3-[2-[4-[4-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-4-оксо-бутаноил]пиперазин-1-ил]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	1078,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d$_6$) δ = 8,99 (с, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,56 (м, 1H), 8,26 - 8,19 (м, 2H), 8,02 -7,90 (м, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (м, 1H), 7,46 - 7,37 (м, 5H), 7,32 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,02 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 5,12 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,49 - 4,32 (м, 4H), 4,30 - 4,11 (м, 4H), 3,70 - 3,64 (м, 4H), 3,59 (с, 4H), 3,58 (с, 3H), 2,65 - 2,57 (м, 4H), 2,45 (с, 4H), 2,07 - 1,87 (м, 2H), 0,95 (с, 9H) м.д.
75	N-(2-((4-(3-(2-(4-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтокси)этокси)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1138,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 - 12,32 (м, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,59 - 8,57 (м, 2H), 8,23 - 8,21 (м, 2H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 - 87,84 (м, 1H), 7,77 - 7,69 (м, 2H), 7,58 - 7,53 (м, 1H), 7,48 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,38 (с, 3H), 7,33 - 7,30 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,02 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,79- 6,78 (м, 1H), 5,16 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,58 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,48- 4,43 (м, 1H), 4,40 - 4,28 (с, 5H), 4,14 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,97 - 3,95 (м, 2H), 3,67 - 3,58 (м, 16H), 2,43 (с, 3H), 2,06 - 2,03 (м, 1H), 1,95 - 1,89 (м, 1H), 0,95 - 0,92 (м, 9H) м.д.
79	N-(2-((4-(3-(2-(4-(5-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-5-оксопентаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1092,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,85 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,25-8,21 (м, 1H), 8,17 - 8,14 (м, 1H), 7,98 - 7,94 (м, 1H), 7,86 - 7,82 (м, 1H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,54 - 7,47 (м, 2H), 7,44 - 7,38 (м, 2H), 7,38 - 7,33 (м, 2H), 7,31 - 7,25 (м, 1H), 7,08(с, 1H), 7,03-7,01 (м, 1H), 6,82-6,81 (м, 1H), 4,71 - 4,58 (м, 2H), 4,57 - 4,53 (м, 1H), 4,53 - 4,43 (м, 2H), 4,37 - 4,30 (м, 1H), 4,29 -4,24 (м, 2H), 3,98 - 3,78 (м, 2H), 3,76 - 3,57 (м, 7H), 3,38 (с, 3H), 2,51 - 2,45 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,40 - 2,33 (м, 2H), 2,27 -2,04 (м, 2H), 1,98 - 1,88 (м, 2H), 1,10 - 0,97 (с, 9H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХМС, ИЭР (m/z)	1H ЯМР
86	N-(2-((4-(3-(2-(4-(7-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-7-оксогептаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1120,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,71 - 8,67 (м, 1H), 8,57 - 8,54 (м, 1H), 8,25 - 8,21 (м, 2H), 7,99 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,86 - 7,80 (м, 3H), 7,72 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 - 7,54 (м, 1H), 7,43 - 7,32 (м, 5H), 7,14 (с, 1H), 7,03 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,13 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,46 - 4,35 (м, 3H), 4,25 - 4,15 (м, 3H), 3,70 - 3,54 (м, 15H), 2,44 (с, 3H), 2,38 - 2,33 (м, 2H), 2,27 - 2,12 (м, 2H), 2,07 - 1,90 (м, 2H), 1,56 - 1,47 (м, 4H), 1,32 - 1,25 (м, 2H), 0,94 (с, 9H) м.д.

Получение 2-метил-2-[3-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]пиразол-1-ил]пропановой кислоты (I-98)



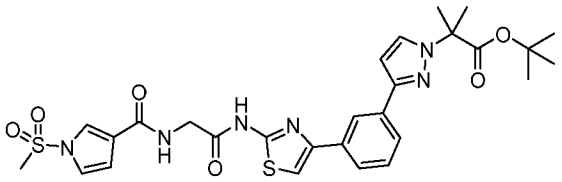
*Стадия 1: Получение трет-бутил-2-(3-бромпиразол-1-ил)-2-метилпропаноата (**B**)*



К раствору трет-бутил-2-(3-бромпиразол-1-ил)ацетата (**A**, 550 мг, 2,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли LDA (2 М в ТГФ, 2,63 мл) при -60 °C. Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем добавляли раствор MeI (747,43 мг, 5,27 ммоль, 327,82 мкл) в ТГФ (0,5 мл). Оставляли реакционную смесь нагреваться до 25 °C и перемешивали в течение 1 часа, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (5 мл x 3) и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; силикагелевая флэш-колонка SepaFlash® 24 г, элюент: градиент 0-50% EtOAc/петролейный эфир при 35 мл/мин) с получением соединения **B** (350 мг, 55,16%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС

(ИЭР) m/z: [^{79}Br M-56+H]$^+$ = 233,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,91 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 1,71 (с, 6H), 1,34 (с, 9H) м.д.

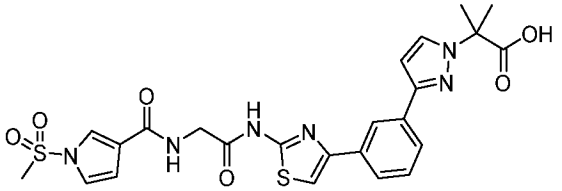
*Стадия 2: Получение трет-бутил-2-метил-2-[3-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]пиразол-1-ил]пропаноата (**C**)*



C

Смесь 1-метилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]пиррол-3-карбоксамида (**I-90**, 580 мг, 1,09 ммоль), соединения **B** (350 мг, 1,16 ммоль), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфана дихлорпалладия (II) (142,53 мг, 0,21 ммоль) и K_3PO_4 (696,32 мг, 3,28 ммоль) в смеси 1,4-диоксан (5 мл)/вода (1 мл) 3 раза дегазировали и продували азотом. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл). Концентрировали органическую фазу при пониженном давлении и растирали остаток с EtOAc (20 мл) и петролейным эфиром (5 мл) в течение 10 минут, и фильтровали. Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением соединения **C** (500 мг, 68,66%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]$^+$ = 613,5. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,43 (шс, 1H), 8,70 - 8,68 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,87 - 7,80 (м, 2H), 7,75 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,47 - 7,45 (м, 1H), 7,33 - 7,31 (м, 1H), 6,83 - 6,75 (м, 2H), 4,16 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 1,79 (с, 6H), 1,35 (с, 9H) м.д.

*Стадия 3: Получение 2-метил-2-[3-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]пиразол-1-ил]пропановой кислоты (**I-98**)*

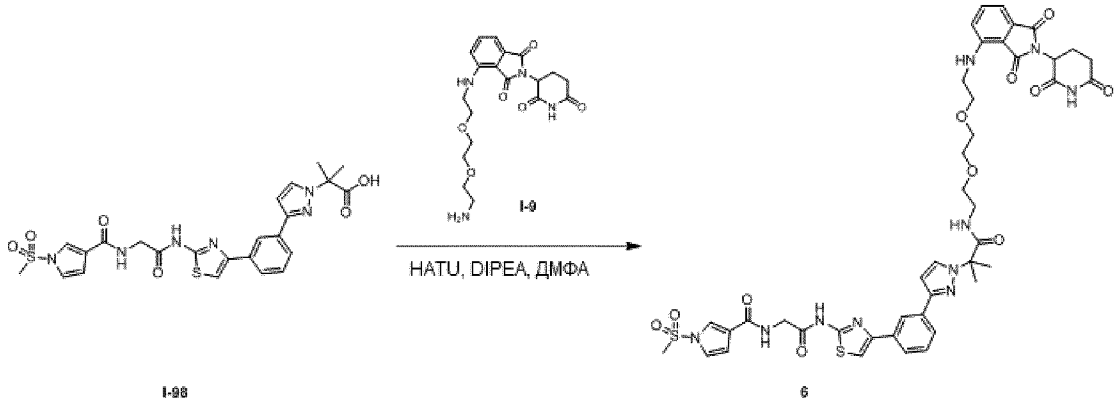


I-98

К раствору соединения **C** (500 мг, 0,816 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (3,85 г, 33,77 ммоль, 2,5 мл) при 25 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 16 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Растирали остаток с EtOAc (20 мл) и фильтровали с получением соединения **I-98** (460 мг, выход 99,05%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]$^+$ = 557,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,48 (с, 1H), 8,71 - 8,69 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,88 - 7,79 (м, 2H), 7,75 - 7,73 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,47 - 7,45 (м, 1H), 7,33 - 7,31 (м, 1H), 6,79 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 4,16 - 4,14 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 1,81 (с, 6H) м.д.

Соединение 6. Получение N-(2-((4-(3-(1-(1-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-

карбоксамида



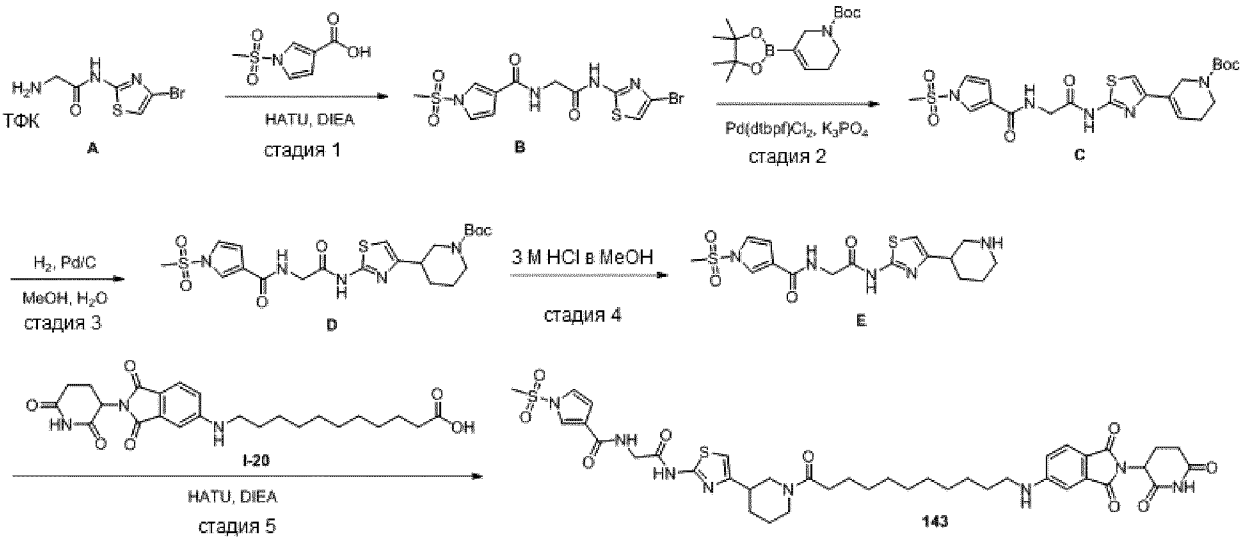
Смесь 2-метил-2-[3-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]пиразол-1-ил]пропановой кислоты (**I-98**, 40 мг, 0,059 ммоль), HATU (41 мг, 0,107 ммоль) и DIPEA (27,88 мг, 0,215 ммоль, 37,57 мкл) в ДМФА (0,8 мл) перемешивали при 30 °C в течение 10 минут. После этого добавляли 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (**I-9**, 24 мг, 0,046 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 30 °C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x3). Сушили органическую фазу над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой колоночной хроматографией (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN) с получением **соединения 6** (13,84 мг, 22,62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 943,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11,07-10,96 (м, 1H), 9,27 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,76-7,73 (м, 2H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,43-7,31 (м, 3H), 7,17 (с, 1H), 7,07-7,05 (м, 1H), 7,02 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,73-6,65 (м, 3H), 6,30-6,28 (м, 1H), 4,97-4,96 (м, 1H), 4,36 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,45-3,31 (м, 10H), 3,22-3,14 (м, 5H), 2,91-2,71 (м, 3H), 2,09 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,91 (с, 6H) м.д.

Таблица 17. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 6.**

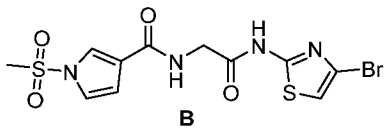
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
7	N-[2-[[4-[3-[1- [2-[5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]пентиламино]-1,1-диметил-2-оксоэтил]пиразол-3-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	897,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,12 - 11,75 (м, 1H), 11,09 (шс, 1H), 8,72 - 8,70 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,90 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 - 7,76 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,50 - 7,49 (м, 1H), 7,43 - 7,43 (м, 1H), 7,34 - 7,29 (м, 2H), 6,98 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,82 - 6,76 (м, 2H), 6,36 - 6,34 (м, 1H), 5,03 - 5,02 (м, 1H), 4,15 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,13 - 3,02 (м, 4H), 2,92 - 2,80 (м, 1H), 2,60 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 2,57 - 2,53 (м, 1H), 2,06 - 1,97 (м, 1H), 1,74 (с, 6H), 1,50 - 1,37 (м, 4H), 1,26 - 1,19 (м, 2H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
8	N-(2-((4-(3-(1-(1-((8-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамидо)октил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	997,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,84-12,05 (м, 1H), 11,33-10,88 (м, 1H), 8,69 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,36 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,91-7,74 (м, 6H), 7,67 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,48-7,47 (м, 2H), 7,38-7,31 (м, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,82-6,75 (м, 2H), 5,17-5,06 (м, 1H), 4,75 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,15 (шс, 2H), 3,57 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 3,07-3,01 (м, 4H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,68-2,57 (м, 2H), 2,03 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 1,78-1,71 (м, 6H), 1,33 (д, *J* = 4,8 Гц, 4H), 1,12 (шс, 8H) м.д.
10	N-[2-[[4-[3-[1-[2-[4-[1-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]-4-пиперидил]-1-пиперидил]-1,1-диметил-2-оксоэтил]пиразол-3-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол- 3-карбоксамид	1021,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,68 - 12,28 (м, 1H), 11,25 - 10,90 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,88 - 7,79 (м, 2H), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,48 - 7,40 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,23 - 7,13 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,21 - 4,91 (м, 4H), 4,15 (с, 4H), 3,57 (с, 3H), 2,94 - 2,83 (м, 3H), 2,74 - 2,66 (м, 4H), 2,31 - 2,19 (м, 1H), 2,11 - 1,96 (м, 1H), 1,73 (с, 6H), 1,51 - 1,33 (м, 3H), 1,24 - 0,96 (м, 5H), 0,91 - 0,68 (м, 2H) м.д.

Соединение 143. Получение N-{4-[1-(11-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]амино}ундеканоил)пиперидин-3-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-2-[(1-метансульфонил-1H-пиррол-3-ил)формамидо]ацетамида)



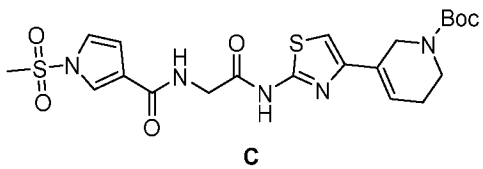
*Стадия 1: Получение N-(4-бром-1,3-тиазол-2-ил)-2-[(1-метансульфонил-1H-пиррол-3-ил)формамидо]ацетамида (**B**)*



B

Трифторацетат 2-амино-N-(4-бром-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида (**A**, 1 г, 2,99 ммоль), 1-метансульфонил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту (620 мг, 3,28 ммоль), гексафтор-λ^5-фосфануид 1-[(диметиламино)(диметилиминий-ил)метил]-3-оксо-1H,2H,3H-3λ^5-[1,2,3]триазоло[5,4-b]пиридин-3-илий-2-ида (2,27 г, 5,98 ммоль), и бис(пропан-2-ил)амин (1,50 г, 14,9 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc (20 мл). Отделяли органический слой и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением соединения **B** (960 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 407.

*Стадия 2: Получение трет-бутил-5-(2-{2-[(1-метансульфонил-1H-пиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо}-1,3-тиазол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (**C**)*

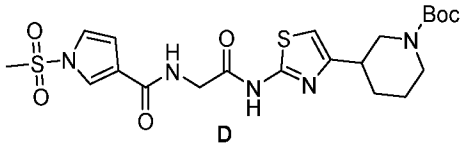


C

К смеси трет-бутил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (151 мг, 0,49 ммоль), соединения **B** (100 мг, 0,245 ммоль), дихлорида бис(2-(ди-трет-бутилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил)железа и палладия (II) (15,9 мг, 0,245 ммоль) и фосфата трикалия (156 мг, 0,735 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (0,8 мл) и воду (0,2 мл) в атмосфере азота. Обрабатывали смесь микроволновым излучением при 75 °C в течение 1 часа, затем выливали в воду (40 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Экстрагировали водную

фазу EtOAc (30 мл x 3), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение **C** использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 510.

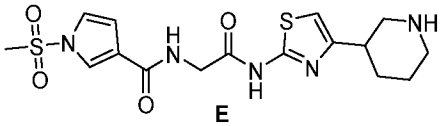
*Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(2-{2-[(1-метансульфонил-1H-пиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо}-1,3-тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**D**)*



D

К раствору соединения **C** (700 мг, 1,37 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли 10% палладий/C (500 мг) в атмосфере азота. Заменяли газ на водород при 1 атм. И перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Фильтровали смесь через целит и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (силикагель 12 г, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением соединения **D** (700 мг, выход 99%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 512.

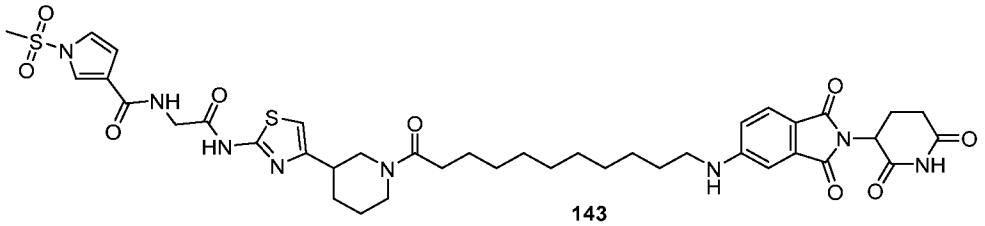
*Стадия 4: Получение 2-[(1-метансульфонил-1H-пиррол-3-ил)формамидо]-N-[4-(пиперидин-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетамида (**E**)*



E

Соединение **D** (900 мг, 1,75 ммоль) добавляли в 3 M раствор HCl в MeOH (15 мл, 0,416 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Концентрировали смесь с получением неочищенного соединения **E** в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 412.

*Стадия 5: Получение N-{4-[1-(11-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]амино}ундеканоил)пиперидин-3-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-2-[(1-метансульфонил-1H-пиррол-3-ил)формамидо]ацетамида (**соединение 143**)*



143

Смесь соединения **E** (8 мг, 0,19 ммоль), 11-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]амино}ундекановой кислоты (**I-20**, 9,74 мг, 0,21 ммоль), бис(пропан-2-ил)амина (5,87 мг, 0,58 ммоль) и гексафтор-λ^5-фосфануида 1-[(диметиламино)(диметилиминий-ил)метил]-3-оксо-1H,2H,3H-3λ^5-[1,2,3]триазоло[5,4-b]пиридин-3-илий-2-ида (14,7 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Очищали смесь с помощью MDAP с получением **соединения 143** (6,00 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 851,5. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,01 (с,

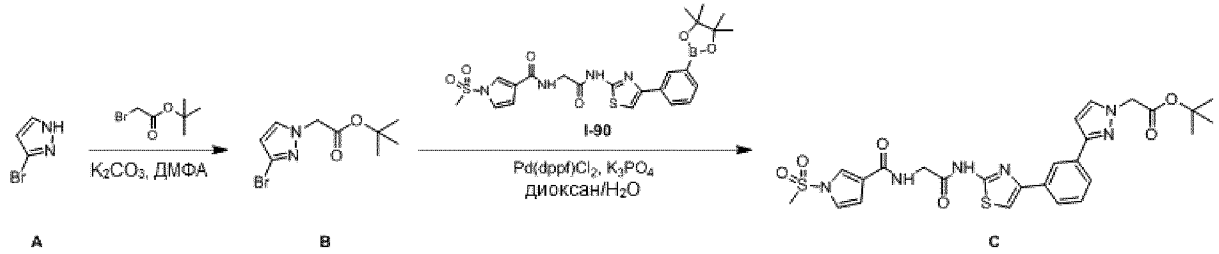
1H), 8,60 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,81 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,31 – 7,25 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,88 – 6,78 (м, 2H), 6,74 (дд, *J* = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,00 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,57 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,32 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 4,06 (д, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,00 (д, *J* = 13,9 Гц, 1H), 3,81 (д, *J* = 13,9 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,15 (с, 1H), 3,13 (с, 2H), 3,06 – 2,51 (м, 5H), 2,28 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,06 – 1,89 (м, 2H), 1,76 – 1,18 (м, 16H).

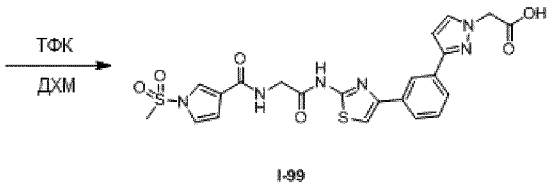
Таблица 18. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 143.**

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
144	N-[4-(1-{3-[2-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}этокси)этокси]пропаноил}пиперидин-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонил-1H-пиррол-3-ил)формамидо]ацетамид	828,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,21 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,79 – 8,50 (м, 1H), 8,04 – 7,64 (м, 2H), 7,42 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,34 (дт, *J* = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 7,31 – 7,25 (м, 1H), 6,83 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 6,74 (т, *J* = 2,5 Гц, 1H), 5,09 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,57 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,28 (к, *J* = 5,2 Гц, 3H), 4,06 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,83 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3,76 (к, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,62 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,59 – 3,49 (м, 8H), 3,08 – 2,69 (м, 2H), 2,56 (дк, *J* = 13,9, 4,5 Гц, 5H), 2,07 – 1,99 (м, 2H), 1,73 – 1,33 (м, 2H).
146	N-{4-[1-(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пропаноил)пиперидин-3-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-2-[(1-метансульфонил-1H-пиррол-3-ил)формамидо]ацетамида формиат	808,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,21 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 8,61 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,81 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,66 (дд, *J* = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,35 – 7,22 (м, 3H), 6,87 (д, *J* = 18,6 Гц, 1H), 6,74 (дд, *J* = 3,2, 1,6 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,05 (дд, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,58 (д, *J* = 8,0 Гц, 0,5H), 4,31 (д, *J* = 12,4 Гц, 0,5H), 4,06 (д, *J* = 5,6 Гц, 2,5H), 3,88 (д, *J* = 13,1 Гц, 0,5H), 3,54 (с, 3H), 3,41 (д, *J* = 5,0 Гц, 5H), 3,15 – 2,76 (м, 4H), 2,58 (дт, *J* = 25,6, 7,9 Гц, 12H), 2,03 (д, *J* = 14,7 Гц, 2H), 1,81 – 1,61 (м, 2H).

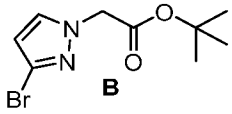
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
145	N-(4-{1-[1-(2-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]окси}этил)пиперидин-4-карбонил]пиперидин-3-ил}-1,3-тиазол-2-ил)-2-[(1-метансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)формамидо]ацетамида формиат	823,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,19 (с, 1Н), 11,07 (с, 1Н), 8,61 (т, *J* = 5,9 Гц, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,81 (дт, *J* = 4,0, 2,2 Гц, 2Н), 7,44 (д, *J* = 2,3 Гц, 1Н), 7,38 – 7,25 (м, 2Н), 6,87 (д, *J* = 27,6 Гц, 1Н), 6,74 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 6,49 (с, 1Н), 5,09 (дд, *J* = 13,0, 5,3 Гц, 1Н), 4,54 (д, *J* = 9,8 Гц, 0,5Н), 4,27 (т, *J* = 5,8 Гц, 2,5Н), 4,06 (д, *J* = 5,7 Гц, 2,5Н), 3,88 (д, *J* = 13,0 Гц, 0,5Н), 3,54 (с, 3Н), 3,10 – 2,52 (м, 13Н), 2,26 – 1,93 (м, 4Н), 1,59 (т, *J* = 45,1 Гц, 7Н).
148	N-{4-[1-(8-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]окси}октаноил)пиперидин-3-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-2-[(1-метансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)формамидо]ацетамид	810,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (д, *J* = 7,3 Гц, 1Н), 11,06 (с, 1Н), 8,60 (т, *J* = 5,9 Гц, 1Н), 7,83 – 7,74 (м, 2Н), 7,49 (дд, *J* = 8,7, 3,9 Гц, 1Н), 7,42 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,28 (т, *J* = 2,8 Гц, 1Н), 6,85 (д, *J* = 15,4 Гц, 1Н), 6,78 – 6,67 (м, 1Н), 5,05 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1Н), 4,57 (д, *J* = 8,0 Гц, 0,5Н), 4,32 (д, *J* = 13,4 Гц, 0,5Н), 4,19 (т, *J* = 6,6 Гц, 2Н), 4,06 (д, *J* = 5,8 Гц, 2Н), 4,00 (д, *J* = 13,1 Гц, 0,5Н), 3,82 (д, *J* = 13,6 Гц, 0,5Н), 3,54 (с, 3Н), 3,12 – 2,50 (м, 5Н), 2,27 (дт, *J* = 21,2, 7,4 Гц, 2Н), 2,07 – 1,98 (м, 2Н), 1,81 – 1,25 (м, 17Н).
147	N-{4-[1-(5-{[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]окси}пентаноил)пиперидин-3-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-2-[(1-метансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)формамидо]ацетамид	768,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (д, *J* = 14,2 Гц, 1Н), 11,06 (с, 1Н), 8,60 (т, *J* = 5,9 Гц, 1Н), 7,83 – 7,74 (м, 2Н), 7,49 (т, *J* = 7,7 Гц, 1Н), 7,42 (т, *J* = 6,5 Гц, 1Н), 7,28 (т, *J* = 2,8 Гц, 1Н), 6,83 (д, *J* = 6,3 Гц, 1Н), 6,74 (дд, *J* = 3,4, 1,6 Гц, 1Н), 5,05 (дт, *J* = 11,8, 5,7 Гц, 1Н), 4,59 (д, *J* = 9,0 Гц, 0,5Н), 4,34 (д, *J* = 12,9 Гц, 0,5Н), 4,21 (к, *J* = 6,2 Гц, 2Н), 4,06 (д, *J* = 5,8 Гц, 2,5Н), 3,86 (д, *J* = 13,6 Гц, 0,5Н), 3,54 (с, 3Н), 3,10 – 2,69 (м, 2Н), 2,62 – 2,51 (м, 2Н), 2,43 (т, *J* = 6,3 Гц, 2Н), 2,04 – 1,95 (м, 3Н), 1,72 (ддд, *J* = 34,2, 17,0, 10,2 Гц, 8Н).

Получение 2-[3-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]пиразол-1-ил]уксусной кислоты (I-99)



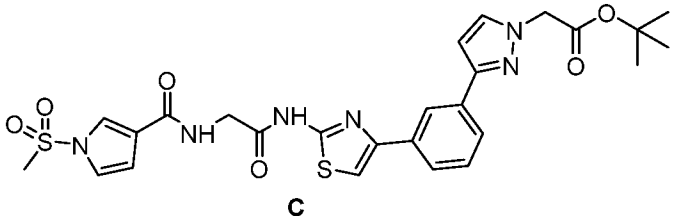


*Стадия 1: Получение трет-бутил-2-(3-бромпиразол-1-ил)ацетата (**B**)*



К раствору 3-бром-1H-пиразола (**A**, 1 г, 6,80 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли трет-бутил-2-бромацетат (1,99 г, 10,21 ммоль, 1,51 мл) и K_2CO_3 (2,82 г, 20,41 ммоль) при 25 °C. Перемешивали реакционную смесь при 50 °C в течение 3 часов, затем разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл), затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; силикагелевая флэш-колонка SepaFlash® 40 г, элюент: градиент 0-30% EtOAc/петролейный эфир при 40 мл/мин) с получением соединения **B** (1,5 г, 5,74 ммоль, выход 84,43%, чистота 100%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [^{79}BrM-56+H]$^+$ = 205,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,41 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 1,43 (с, 9H) м.д.

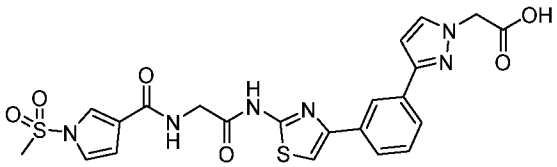
*Стадия 2: Получение трет-бутил-2-[3-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]пиразол-1-ил]ацетата (**C**)*



Смесь соединения **B** (708,88 мг, 2,71 ммоль), 1-метилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]пиррол-3-карбоксамида (**I-90**, 1,2 г, 2,26 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (331,08 мг, 0,452 ммоль) и K_3PO_4 (1,44 г, 6,79 ммоль) в смеси 1,4-диоксан (10 мл)/вода (2 мл) дегазировали и 3 раза продували азотом. Перемешивали смесь при 70

°C в течение 1,5 часа, затем разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; силикагелевая флэш-колонка SepaFlash® 40 г, элюент: градиент 0-100% EtOAc/петролейный эфир при 40 мл/мин) с получением соединения **C** (1 г, 73,33%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 585,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,48 (с, 1H), 8,69 - 8,67 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,87 - 7,78 (м, 3H), 7,76 - 7,72 (м, 1H), 7,48 - 7,46 (м, 1H), 7,35 - 7,26 (м, 1H), 6,82 - 6,74 (м, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 1,46 (с, 9H) м.д.

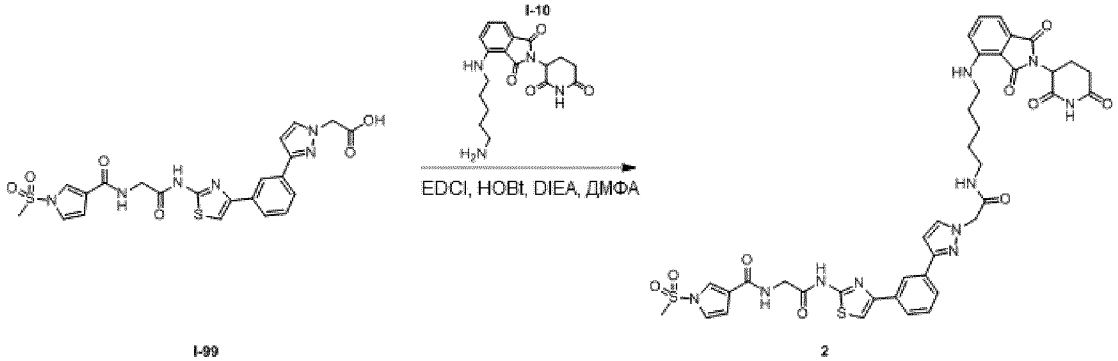
*Стадия 3: Получение 2-[3-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]пиразол-1-ил]уксусной кислоты (**I-99**)*



I-99

К раствору соединения **C** (900 мг, 1,54 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФК (7,70 г, 67,53 ммоль, 5 мл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN) с получением соединения **I-99** (600 мг, 67,84%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 529,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,54 (с, 1H), 8,76 - 8,69 (м, 1H), 8,51 - 8,40 (м, 1H), 7,93 - 7,85 (м, 3H), 7,82 - 7,78 (м, 1H), 7,77 - 7,76 (м, 1H), 7,55 - 7,49 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 6,92 - 6,73 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,29 - 4,16 (м, 2H), 3,64 (с, 4H), 3,27 - 3,19 (м, 1H) м.д.

Соединение 2. Получение N-[2-[[4-[3-[1-[2-[5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]амино]пентиламино]-2-оксоэтил]пиразол-3-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол- 3-карбоксамида



К раствору 4-(5-аминопентиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (**I-10**, 50 мг, 0,139 ммоль) и 2-[3-[3-[2-[[2-[(1-метилсульфонилпиррол-3-карбонил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]пиразол-1-ил]уксусной кислоты (**I-99**, 88,49 мг, 0,167 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли EDCI (40,12 мг, 0,209 ммоль), HOBt (28,28 мг, 0,209 ммоль) и DIEA (90,16 мг, 0,697 ммоль, 121,50 мкл). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение

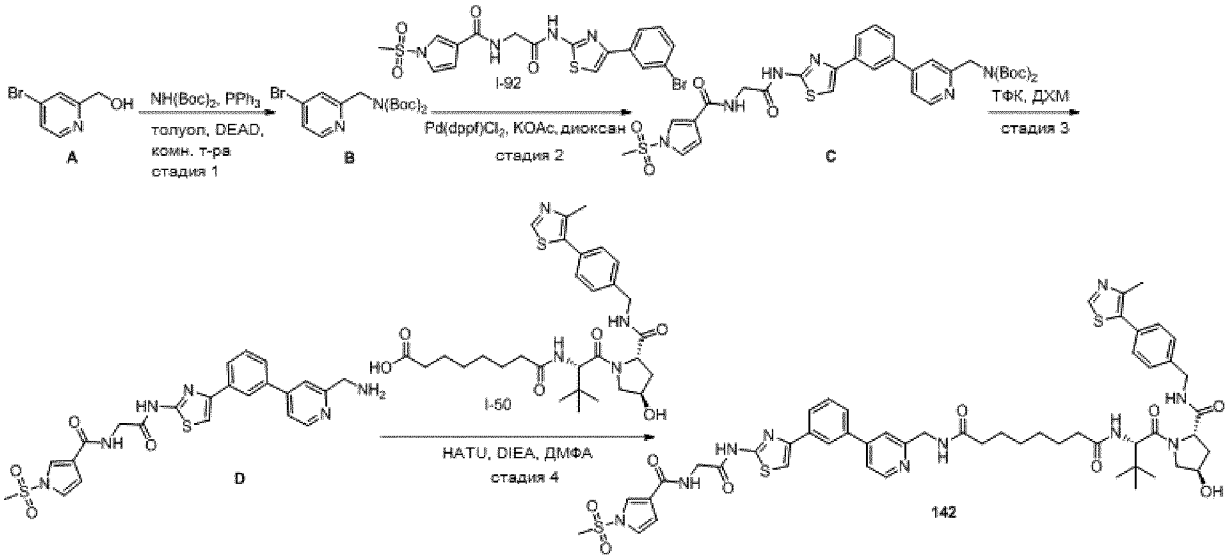
16 часов. Добавляли реакционную смесь в воду (10 мл). Фильтровали смесь и концентрировали с получением желтого твердого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18, 150 x 25 x 10 мкм; подвижная фаза: [0,225% муравьиная кислота в воде/ACN]; B%: 33%-63%, 10 мин) с получением **соединения 2** (42,31 мг, 40,18%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 869,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,85 - 12,13 (м, 1H), 11,30 - 10,84 (м, 1H), 8,69 - 8,67 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,15 - 8,13 (м, 1H), 7,89 - 7,76 (м, 3H), 7,74 - 7,66 (м, 2H), 7,58 - 7,56 (м, 1H), 7,46 - 7,44 (м, 1H), 7,33 - 7,31 (м, 1H), 7,11 - 6,96 (м, 2H), 6,85 - 6,71 (м, 2H), 6,53 - 6,51 (м, 1H), 5,06 - 5,04 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,15 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,28 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,17 - 3,08 (м, 2H), 2,94 - 2,82 (м, 1H), 2,63 - 2,53 (м, 2H), 2,07 - 1,97 (м, 1H), 1,60 - 1,58 (м, 2H), 1,51 - 1,49 (м, 2H), 1,42 - 1,32 (м, 2H) м.д.

Таблица 19. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 2.**

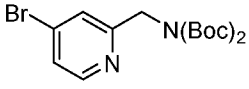
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
3	N-[2-[[4-[3-[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин- 4-ил]амино]этокси]этокси]этиламино]-2-оксоэтил]пиразол-3-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	915,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,49 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,68 - 8,66 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,17 - 8,15 (м, 1H), 7,91 - 7,77 (м, 3H), 7,75 - 7,68 (м, 2H), 7,58 - 7,56 (м, 1H), 7,46 - 7,44 (м, 1H), 7,33 - 7,31 (м, 1H), 6,82 - 6,72 (м, 2H), 6,64 - 6,55 (м, 1H), 5,06 - 5,04 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,15 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,65 - 3,50 (м, 9H), 3,50 - 3,41 (м, 4H), 3,34 (д, J = 4,0 Гц, 3H), 3,31 - 3,25 (м, 2H), 2,97 - 2,79 (м, 1H), 2,58 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 2,03 (с, 1H) м.д.
4	N-[2-[[4-[3-[1-[2-[4-[1-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]-4-пиперидил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]пиразол-3-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	993,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,48 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,69 - 8,67 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 - 7,66 (м, 6H), 7,52 - 7,42 (м, 2H), 7,36 - 7,27 (м, 2H), 6,83 - 6,72 (м, 2H), 5,35 - 5,00 (м, 5H), 4,47 - 4,26 (м, 2H), 4,16 - 4,14 (м, 2H), 3,98 - 3,96 (м, 1H), 3,82 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,73 - 3,66 (м, 4H), 3,09 - 2,82 (м, 3H), 2,64 - 2,56 (м, 2H), 2,07 - 1,99 (м, 1H), 1,82 - 1,59 (м, 4H), 1,44 - 0,97 (м, 6H) м.д.

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
5	N-[2-[[4-[3-[1-[2-[8-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]октиламино]-2-оксоэтил]пиразол-3-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-1-метилсульфонилпиррол-3-карбоксамид	969,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,49 (с, 1Н), 11,11 (с, 1Н), 8,68 - 8,66 (м, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,11 - 8,09 (м, 1Н), 7,92 - 7,90 (м, 1Н), 7,86 - 7,77 (м, 4Н), 7,74 - 7,67 (м, 2Н), 7,52 - 7,37 (м, 3Н), 7,33 - 7,31 (м, 1Н), 6,81 - 6,73 (м, 2Н), 5,13 - 5,11 (м, 1Н), 4,90 - 4,70 (м, 4Н), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,67 - 3,60 (м, 3Н), 3,12 - 3,10 (м, 4Н), 2,97 - 2,82 (м, 1Н), 2,63 - 2,55 (м, 2Н), 2,11 - 2,01 (м, 1Н), 1,42 (с, 4Н), 1,25 (с, 8Н) м.д.

Соединение 142. Получение N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N-([4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]метил)октандиамида



*Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[(4-бромпиридин-2-ил)метил]-N-(трет-бутоксикарбонил)карбамата (**B**)*

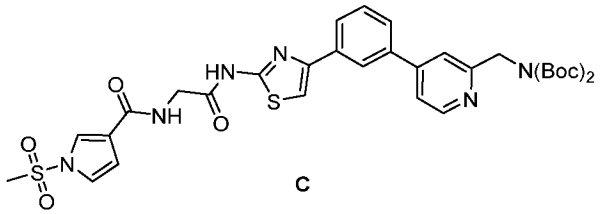


B

К перемешанному раствору (4-бромпиридин-2-ил)метанола (**A**, 100,00 мг, 0,532 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-N-(трет-бутоксикарбонил)карбамата (173,33 мг, 0,798 ммоль, 1,50 экв.) и PPh_3 (195,29 мг, 0,745 ммоль, 1,40 экв.) в толуоле (2,00 мл) по каплям добавляли DEAD (138,94 мг, 0,798 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °C в атмосфере аргона. Перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали полученную смесь под вакуумом. Очищали остаток

колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (3:1), с получением соединения **B** (110 мг, 53,41%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 387.

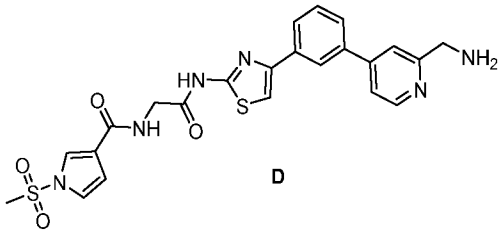
*Стадия 2: Получение трет-бутил-N-(трет-бутоксикарбонил)-N-([4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]метил)карбамата (**C**)*



C

Раствор соединения **B** (100,00 мг, 0,258 ммоль, 2,74 экв.), 2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]ацетамида (**I-92**, 50,00 мг, 0,094 ммоль, 1,00 экв.), KOAc (18,50 мг, 0,189 ммоль, 2,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (6,90 мг, 0,009 ммоль, 0,10 экв.) в 1,4-диоксане (1,00 мл) перемешивали в течение ночи при 90 °C в атмосфере азота. После обработки водой и экстракции с ДХМ очищали остаток препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:2) с получением соединения **C** (39 мг, 58,20%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 711.

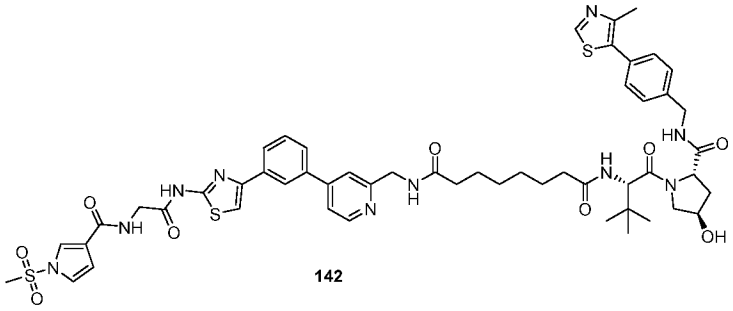
*Стадия 3: Получение N-(4-[3-[2-(аминометил)пиридин-4-ил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамида (**D**)*



D

Раствор соединения **C** (39,00 мг, 0,055 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (0,30 мл) в ДХМ (0,90 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением соединения **D** (25 мг, 89,24%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 511.

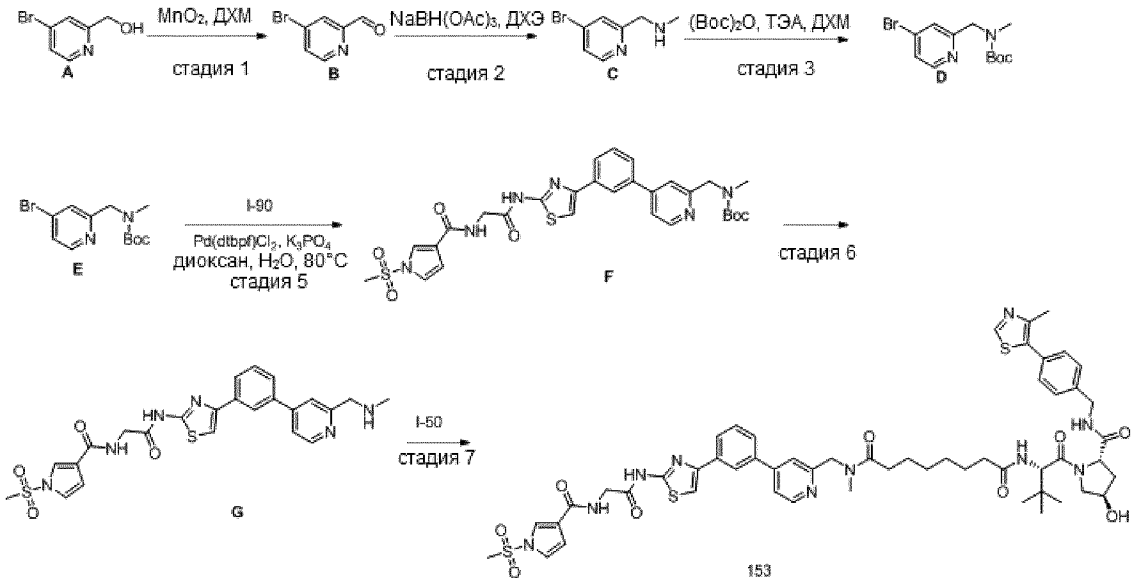
*Стадия 4: Получение N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N-([4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]метил)октандиамида (**соединение 142**)*



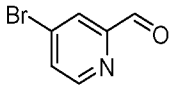
142

Раствор соединения **I-50** (20,00 мг, 0,039 ммоль, 1,00 экв.), 7-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]гептановой кислоты (**D**, 22,98 мг, 0,039 ммоль, 1,00 экв.), HATU (29,79 мг, 0,078 ммоль, 2,00 экв.) и DIEA (25,31 мг, 0,196 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФА (0,50 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После обработки водой и экстракции с ДХМ очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор: УФ 254 нм, с получением **соединения 142** (4,5 мг, 10,64%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 1079,20. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,48 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,71 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,59 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 8,44 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,90 – 7,78 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 2H), 7,47 – 7,35 (м, 4H), 7,32 (дд, J = 3,3, 2,3 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 4,40 (с, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,15 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,22 (дт, J = 23,2, 6,7 Гц, 3H), 2,10 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 1,98 – 1,91 (м, 1H), 1,90 (с, 1H), 1,55 – 1,36 (м, 4H), 1,24 (с, 4H), 0,93 (с, 9H).

Соединение 153. Получение N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N'-([4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]метил)-N'-метилоктандиамида



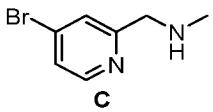
*Стадия 1: Получение 4-бромпиридин-2-карбальдегида (**B**)*



B

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 4-бромпиридин-2-ил)метанол (**A**, 500,00 мг, 2.659 ммоль, 1,00 экв.), $CHCl_3$ (2,00 мл) и MnO_2 (2,77 г, 31,862 ммоль, 11,98 экв.). Перемешивали полученную суспензию в течение 1 часа при 60 °C. Твердые вещества удаляли фильтрацией и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией на силикагеле со смесью петролейный эфир/EtOAc (4:1) с получением соединения **B** (470 мг, 94%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 186.

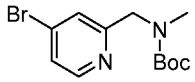
*Стадия 2: Получение [(4-бромпиридин-2-ил)метил](метил)амина (**C**)*



C

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали соединение **B** (230,00 мг, 1,237 ммоль, 1,00 экв.), ДХЭ (2,00 мл), CH_3NH_2 (96,01 мг, 3,091 ммоль, 2,50 экв.), HOAc (0,07 мл, 1,180 ммоль, 1,00 экв.) и $NaBH_3(OAC)_3$ (393,10 мг, 1,855 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 12 часов при комнатной температуре. Экстрагировали полученный раствор дихлорметаном и концентрировали с получением соединения **C** (138 мг, 52,73%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 201.

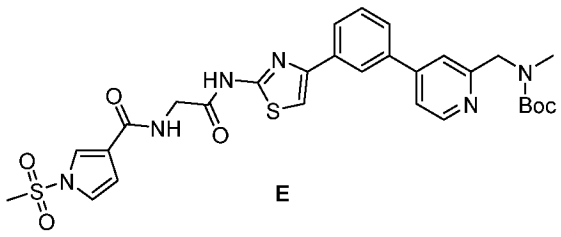
*Стадия 3: Получение трет-бутил-N-[(4-бромпиридин-2-ил)метил]-N-метилкарбамата (**D**)*



D

В плотно закрываемую пробирку объемом 8 мл помещали соединение **C** (138,00 мг, 0,686 ммоль, 1,00 экв.), $(Boc)_2O$ (224,69 мг, 1,030 ммоль, 1,50 экв.), ТЭА (208,35 мг, 2,059 ммоль, 3,00 экв.) и ДХМ (2,00 мл). Перемешивали полученный раствор в течение 1 часа при комнатной температуре. После концентрирования очищали остаток колоночной флэш-хроматографией на силикагеле со смесью EtOAc/гексан (1:4) с получением соединения **D** (120 мг, 58,05%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 301.

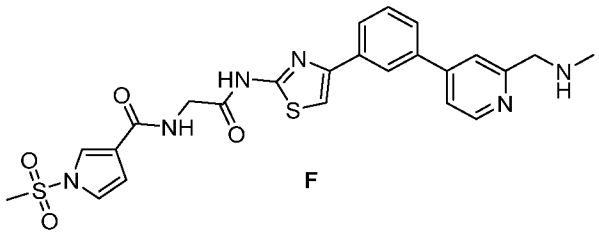
*Стадия 4: Получение трет-бутил-N-([4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]метил)-N-метилкарбамата (**E**)*



E

В реактор для работы под давлением объемом 10 мл, который продували азотом и в котором поддерживали инертную атмосферу азота, помещали соединение **I-90** (40,00 мг, 0,075 ммоль, 1,00 экв.), соединение **D** (33,39 мг, 0,111 ммоль, 1,47 экв.), K_3PO_4 (53,30 мг, 0,251 ммоль, 3,33 экв.), 1,4-диоксан (2,00 мл), воду (0,50 мл) и $Pd(dtbpf)Cl_2$ (6,88 мг, 0,011 ммоль, 0,14 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при 80 °C, затем экстрагировали из воды с EtOAc. После концентрирования очищали остаток колоночной флэш-хроматографией на силикагеле со смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1) с получением соединения **E** (35 мг, 74,29%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 625.

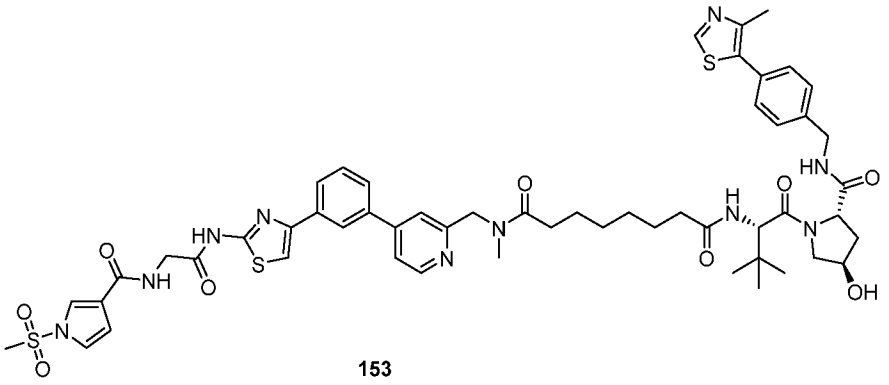
*Стадия 5: Получение 2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-[4-(3-[2-[(метиламино)метил]пиридин-4-ил]фенил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетамида (**F**)*



F

К перемешанному раствору соединения **E** (30,00 мг, 1,00 экв.) в ДХМ (2,50 мл) по каплям добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (2,00 мл) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением соединения **F**, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 525.

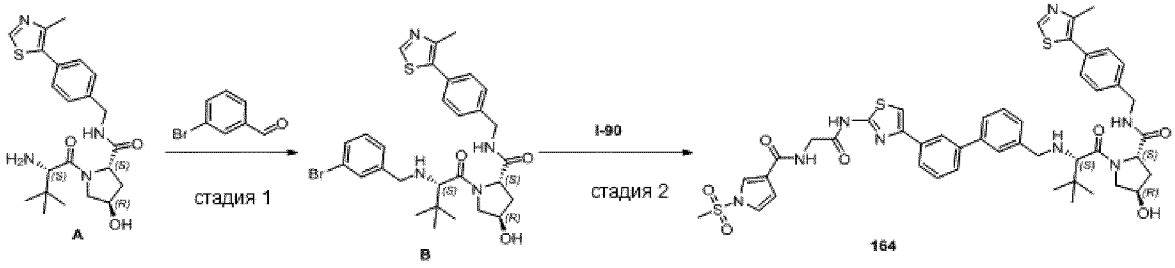
*Стадия 6: Получение N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N'-([4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]метил)-N'-метилоктандиамида (**соединение 153**)*



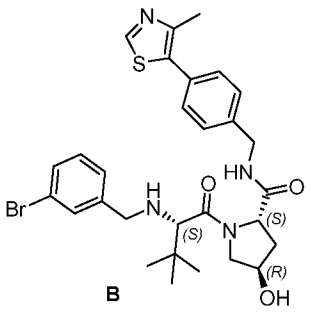
153

К перемешанному раствору 7-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]гептановой кислоты (**F**, 67,11 мг, 0,114 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (54,36 мг, 0,143 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (36,95 мг, 0,286 ммоль, 3,00 экв.) и соединение **I-50** (50,00 мг, 0,095 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Через 2 часа экстрагировали раствор, используя 3 x 40 мл EtOAc, и объединяли органические слои, промывали водным раствором карбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (20 мг) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD, 19 x 250, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35 B до 55 B за 12 мин; 254/220 нм), с получением **соединения 153** (7,2 мг, 6,86%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $[M+H]^+$ = 1093,35. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12,48 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,75 – 8,53 (м, 3H), 8,27 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 8,01 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,89 – 7,80 (м, 3H), 7,76 – 7,48 (м, 4H), 7,40 (к, *J* = 8,1 Гц, 4H), 7,32 (т, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,78 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,70 (д, *J* = 22,4 Гц, 2H), 4,54 (дд, *J* = 9,5, 5,4 Гц, 1H), 4,48 – 4,38 (м, 2H), 4,35 (с, 1H), 4,20 (дд, *J* = 32,9, 5,3 Гц, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,08 (с, 2H), 2,88 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,40 (тд, *J* = 7,4, 4,0 Гц, 2H), 2,23 (к, *J* = 10,7, 8,0 Гц, 1H), 2,14 – 2,01 (м, 2H), 1,94 – 1,85 (м, 1H), 1,55 – 1,40 (м, 4H), 1,23 (д, *J* = 8,2 Гц, 4H), 0,92 (с, 9H).

Соединение 164. Получение (2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-([[3'-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]метил]амино)-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида

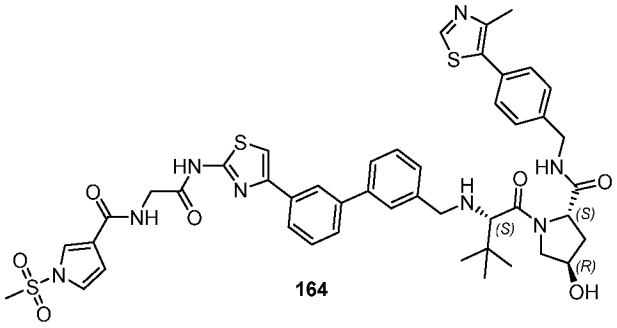


*Стадия 1: Получение (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[(3-бромфенил)метил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (**B**)*



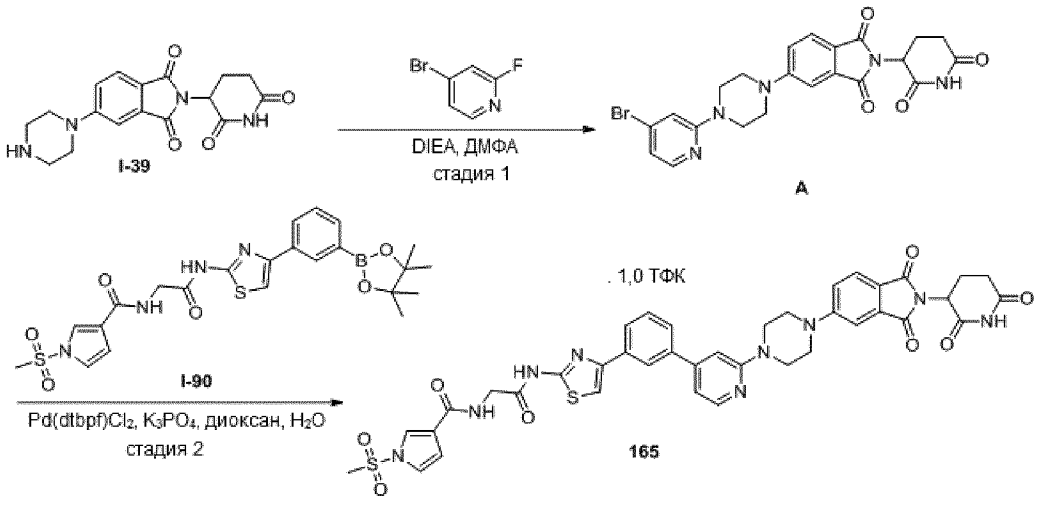
К перемешанному раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (**A**, 100,00 мг, 0,232 ммоль, 1,00 экв.) и 3-бромбензальдегида (42,98 мг, 0,232 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) по каплям добавляли AcOH при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли $NaBH(AcO)_3$ (73,84 мг, 0,348 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 4 часов при комнатной температуре. Разделяли реакционную смесь между ДХМ и водой. Водный слой снова экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ТСХ (EtOAc/петролейный эфир 1:1) с получением соединения **B** (80 мг, 57,45%). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 599.

Стадия 2: Получение (2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-([[3'-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]метил]амино)-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида ***(соединение 164)***

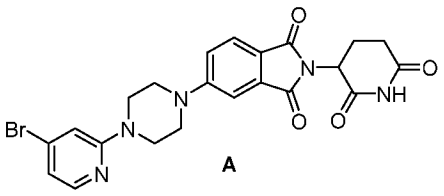


К раствору соединения **B** (80,00 мг, 0,133 ммоль, 1,00 экв.) в смеси 1,4-диоксан (4,00 мл)/вода (1,00 мл) по частям добавляли 2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-[4-[3-(4,4, 5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид (**I-90**, 132,70 мг, 0,250 ммоль, 1,50 экв.), Na_2CO_3 (53,03 мг, 0,500 ммоль, 3,00 экв.) и XPhos Pd G_3 (14,12 мг, 0,017 ммоль, 0,10 экв.) при 50 °C. Перемешивали реакционную смесь в течение 5 часов в атмосфере N_2 и очищали неочищенный продукт (60 мг) препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 164** (14,0 мг, 8,92%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $[M+H]^+$ = 923,30. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12,43 (с, 1H), 9,30 (шс, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,77 – 8,69 (м, 2H), 8,24 – 8,19 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,87 – 7,80 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,68 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,51 (м, 3H), 7,41 (с, 4H), 7,36 – 7,29 (м, 1H), 6,78 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,37 (шс, 1H), 4,61 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,51 – 4,41 (м, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,29 – 4,22 (м, 2H), 4,15 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,05 – 3,98 (м, 1H), 3,80 – 3,77 (м, 1H), 3,59 – 3,58 (м, 3H), 3,43 – 3,35 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 1,99 – 1,89 (м, 1H), 1,06 (с, 9H).

Соединение 165. Получение трифторацетата N-[4-[3-(2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]пиридин-4-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамида



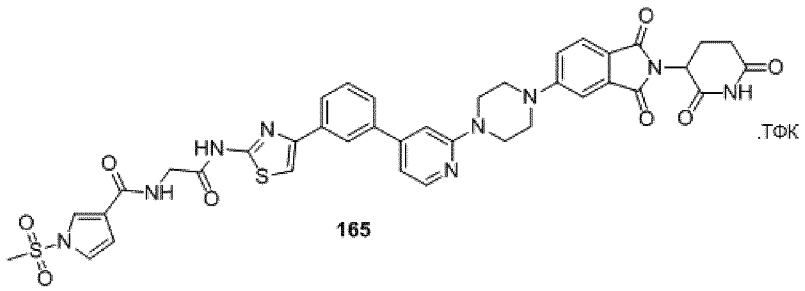
*Стадия 1: Получение трет-бутил-5-[4-(4-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**A**)*



A

К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-39**, 100,00 мг, 0,292 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (226,51 мг, 1,753 ммоль, 6,00 экв.) в ДМФА (4,00 мл) добавляли 4-бром-2-фторпиридин (51,41 мг, 0,292 ммоль, 1 экв.). Перемешивали раствор в течение ночи при 80 °C. После обработки водой и экстракции с ДХМ очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 0% до 100% за 20 мин; детектор: УФ 254 нм, с получением соединения **A** (54 мг, 37,10%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 498,07.

*Стадия 2: Получение трифторацетата N-[4-[3-(2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]пиридин-4-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамида (**соединение 165)***

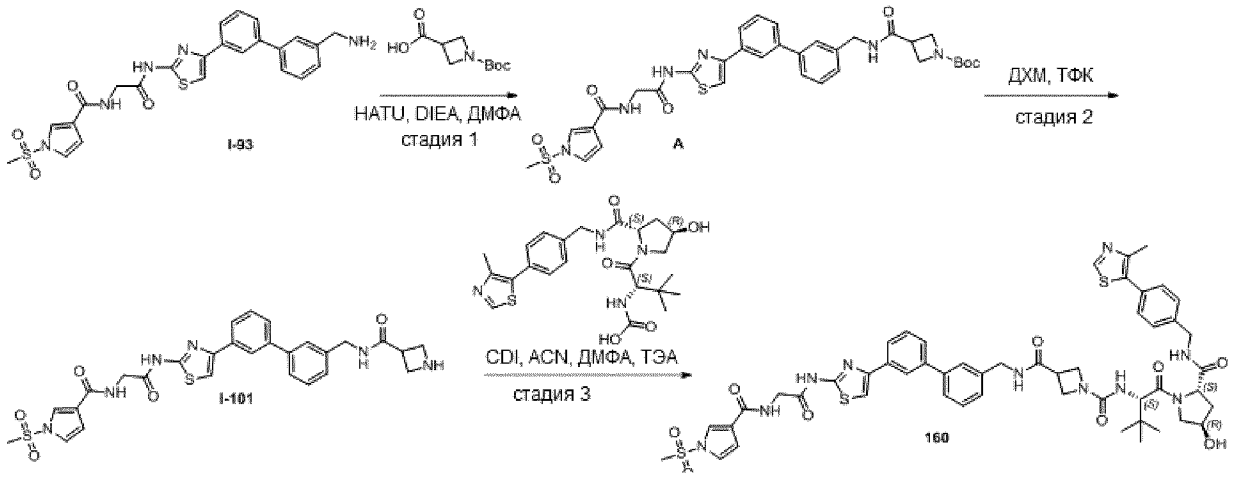


165

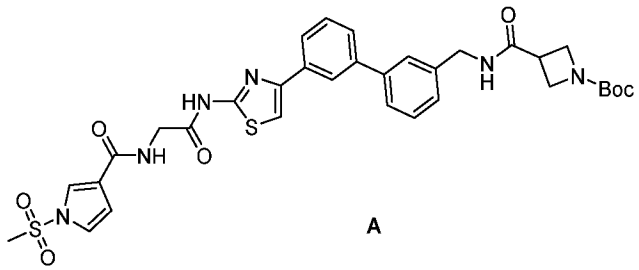
К суспензии 2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]ацетамида (**I-90,** 42,58 мг, 0,080 ммоль, 1,00 экв.), соединения **A** (40,00 мг, 0,080 ммоль, 1,00 экв.) и K_3PO_4 (34,08 мг, 0,161 ммоль, 2,00 экв.) в смеси 1,4-диоксан (3,00 мл)/вода (0,30 мл) добавляли $Pd(dtbpf)Cl_2$ (5,23 мг, 0,008 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали суспензию при 80 °C в течение 5 часов. Фильтровали полученную смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc (3 x 30 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт (40 мг) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19x150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% ТФК), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 12 B до 39 B за 10 мин; 254/220 нм; RT 1: 9,52, с получением **соединения 165** (8,3 мг, 10,72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 822,10. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 12,46 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,71 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,32 – 8,19 (м, 2H), 8,03 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,89 – 7,70 (м, 4H), 7,61 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,36 – 7,29 (м, 3H), 7,15 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H),

5,09 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,93 – 3,82 (м, 4H), 3,70 (т, J = 5,2 Гц, 4H), 3,58 (с, 3H), 2,90 (ддд, J = 17,3, 13,9, 5,5 Гц, 1H), 2,71 – 2,55 (м, 2H), 2,04 (ддд, J = 12,2, 6,7, 2,7 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ: -74,11.

Соединение 160. Получение N1-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N3-[[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]азетидин-1,3-дикарбоксамида

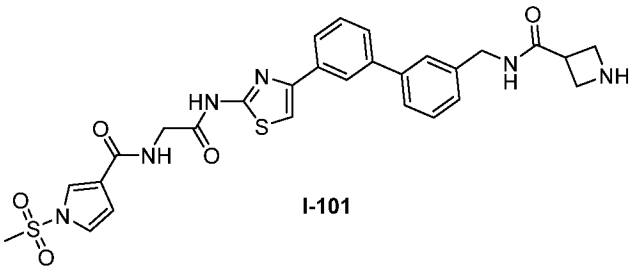


*Стадия 1: Получение трет-бутил-3-([[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (**A**)*



К перемешанному раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновой кислоты (23,69 мг, 0,118 ммоль, 1,20 экв.), HATU (44,77 мг, 0,118 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (38,04 мг, 0,294 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (2,00 мл) по частям добавляли N-[4-[3-(аминометил)-[1,1-бифенил]-3-ил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамид (**I-93**, 50,00 мг, 0,098 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Разбавляли смесь водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **A** (30 мг, 44,12%) в виде красновато-коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 693.

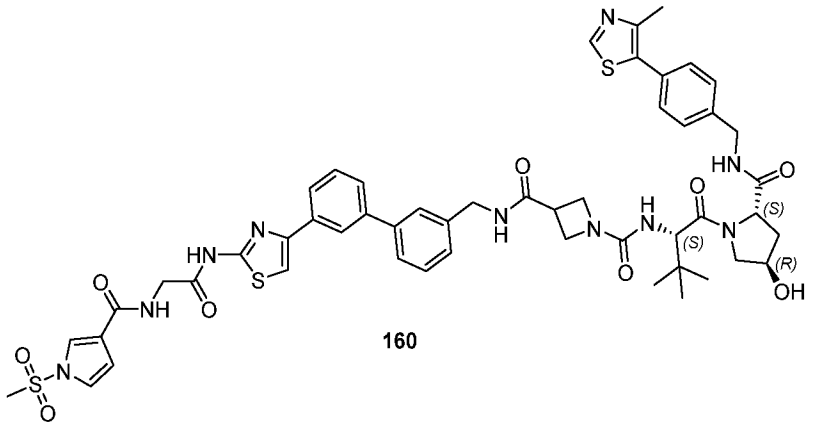
*Стадия 2: Получение N-[[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)[1,1-бифенил]-3-ил]метил]азетидин-3-карбоксамида (**I-101**)*



I-101

К перемешанному раствору соединения **A** (30,00 мг) в ДХМ (0,80 мл) по каплям добавляли ТФК (0,20 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь под вакуумом с получением соединения **I-101** (30 мг, неочищенное) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 593.

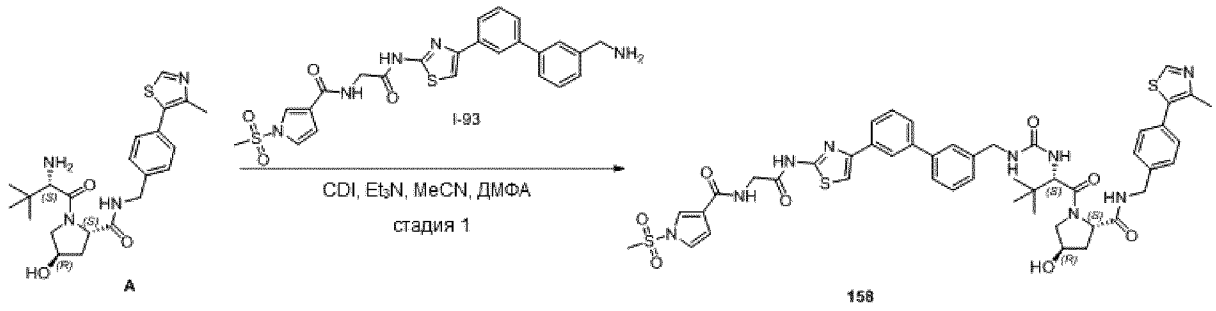
*Стадия 3: Получение N1-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N3-[[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]азетидин-1,3-дикарбоксамида (**соединение 160**)*



160

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (21,79 мг, 0,051 ммоль, 1,00 экв.) и CDI (8,21 мг, 0,051 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (1,80 мл)/ДМФА (0,60 мл) по частям добавляли триэтиламин (20,49 мг, 0,202 ммоль, 4,00 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 0 °C. К полученной выше смеси по частям добавляли соединение **I-101** (30,00 мг, 0,051 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре. Очищали неочищенный продукт (30 мг) препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 160** (6,5 мг, 12,24%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 1049,20. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,98 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,95 – 7,81 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,65 – 7,42 (м, 5H), 7,47 – 7,35 (м, 4H), 7,35 – 7,23 (м, 2H), 6,78 (дд, *J* = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 4,45 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,36 (д, *J* = 12,6 Гц, 5H), 4,22 (д, *J* = 15,9 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 4,02 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,90 (дд, *J* = 20,5, 7,5 Гц, 3H), 3,66 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,10 – 1,98 (м, 1H), 1,97 – 1,82 (м, 1H), 1,23 (с, 1H), 0,93 (с, 9H).

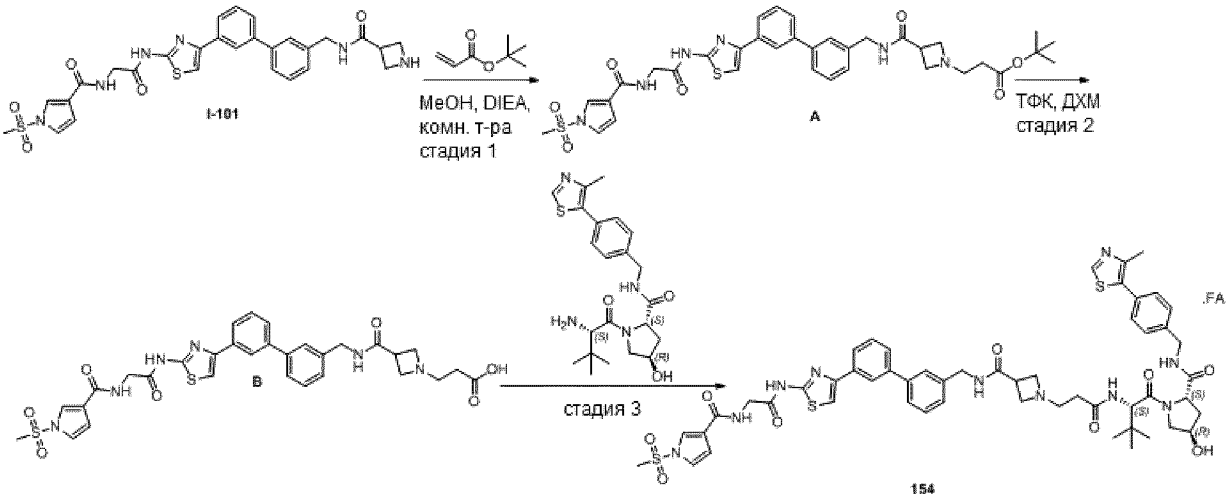
Соединение 158. Получение (2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-[([[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]карбамоил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида



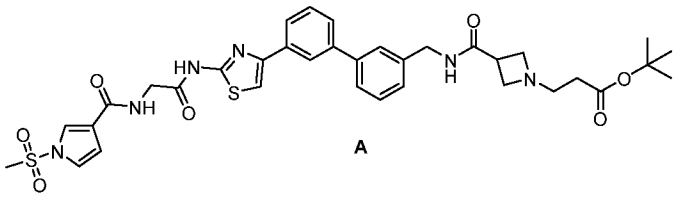
К перемешанному раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (**A**, 84,49 мг, 0,196 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (3,00 мл)/ДМФА (1,00 мл) по частям добавляли CDI (31,82 мг, 0,196 ммоль, 1,00 экв.) и Et_3N (19,86 мг, 0,196 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 20 минут при комнатной температуре. К полученной выше смеси по частям добавляли N-[4-[3-(аминометил)-[1,1-бифенил]-3-ил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамид (**I-93**, 100,00 мг, 0,196 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ (CHCl3/MeOH 10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 158** (9,5 мг, 24,88%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 966,15.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,43 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,69 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,57 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,95 – 7,82 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,63 – 7,47 (м, 4H), 7,47 – 7,34 (м, 5H), 7,34 – 7,25 (м, 2H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 6,66 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,50 – 4,30 (м, 5H), 4,30 – 4,11 (м, 4H), 3,68 (д, J = 3,0 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,05 (с, 1H), 1,99 – 1,84 (м, 1H), 0,93 (с, 9H).

Соединение 154. Получение формиата (2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-[3-[3-([[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпирролл-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]карбамоил)азетидин-1-ил]пропанамидо]-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида

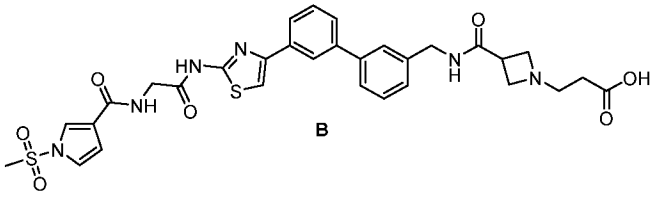


*Стадия 1: Получение трет-бутил-3-[3-([[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]карбамоил)азетидин-1-ил]пропаноата (**A**)*



Раствор соединения **I-101** (30,00 мг, 0,051 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил проп-2-еноата (9,73 мг, 0,076 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (52,33 мг, 0,405 ммоль, 8,00 экв.) в MeOH (0,50 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. В результате получали соединение **A** (25 мг, 68,52%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 721.

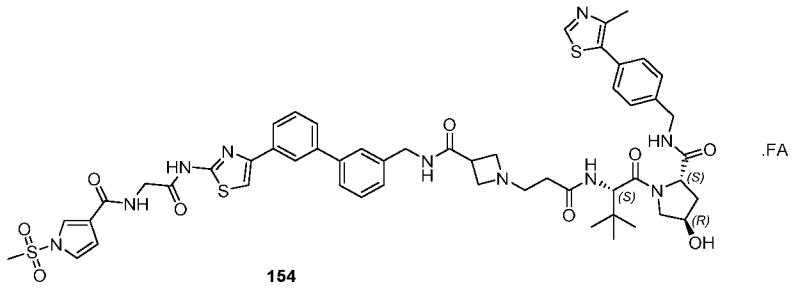
*Стадия 2: Получение 3-[3-([[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]карбамоил)азетидин-1-ил]пропановой кислоты (**B**)*



Раствор соединения **A** (25,00 мг, 0,035 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (0,20 мл) в ДХМ (0,60 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением соединения **B** (20 мг, 86,75%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 665.

Стадия 3: Получение формиата (2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-[3-[3-([[3-(2-[2-[(1-

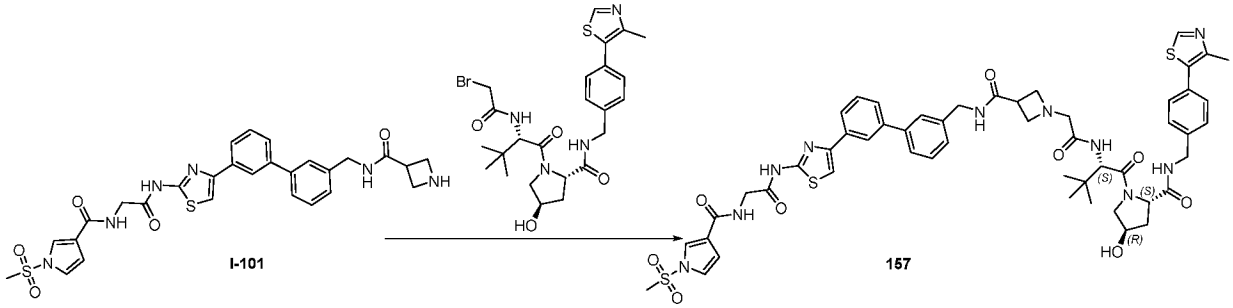
*метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]карбамоил)азетидин-1-ил]пропанамидо]-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (**соединение 154**)*



154

Раствор соединения **B** (15,00 мг, 0,023 ммоль, 1,00 экв.), HATU (17,16 мг, 0,045 ммоль, 2,00 экв.), DIEA (11,67 мг, 0,090 ммоль, 4,00 экв.) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (10,69 мг, 0,025 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (0,50 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Неочищенный продукт напрямую очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 154** (4,6 мг, 18,15%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ =1077,25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,46 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,51 – 8,23 (м, 2H), 8,18 (с, 2H), 7,91 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,62 – 7,49 (м, 4H), 7,50 – 7,34 (м, 5H), 7,32–7,26 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 4,51 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,46 – 4,27 (м, 5H), 4,29 – 4,20 (м, 1H), 4,15 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,61 (д, *J* = 26,1 Гц, 4H), 3,16 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,34 – 1,74 (м, 4H), 1,23 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 0,94 (с, 9H).

Соединение 157. Получение (2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-[2-[3-([[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]карбамоил)азетидин-1-ил]ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида

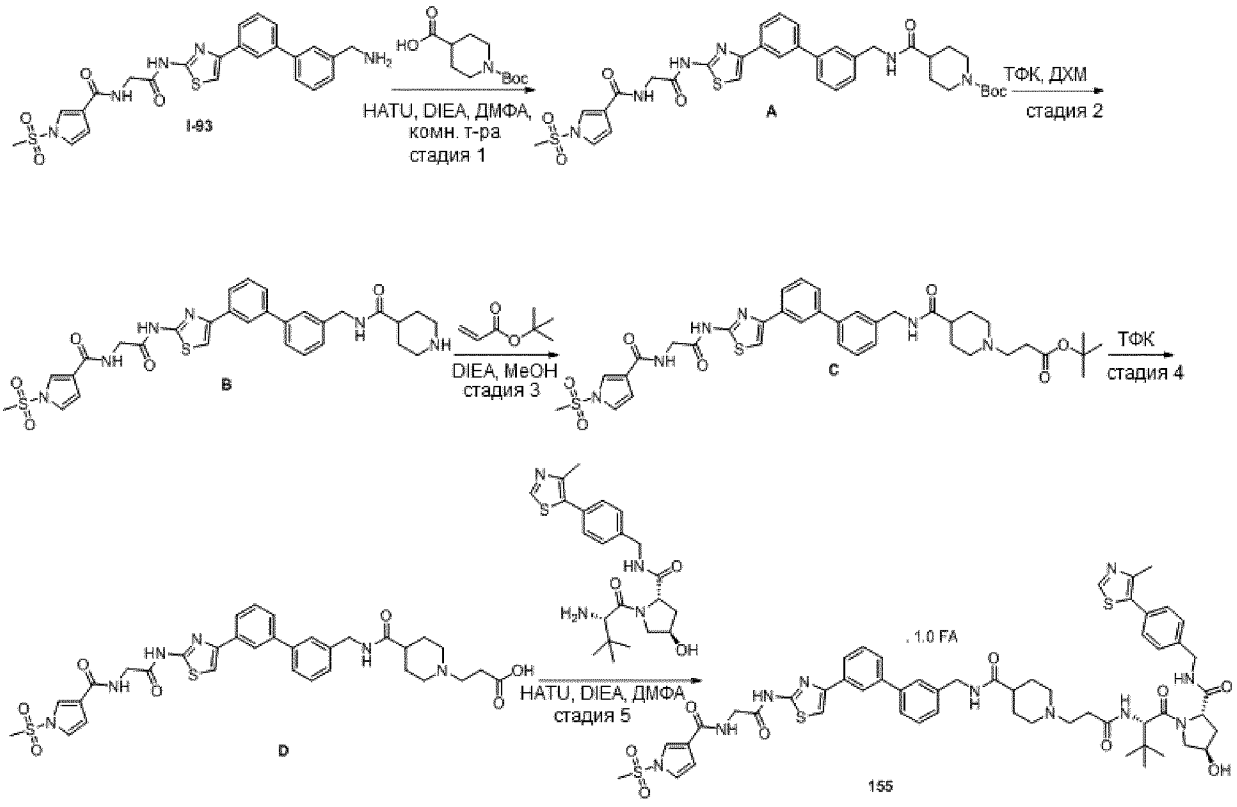


I-101 157

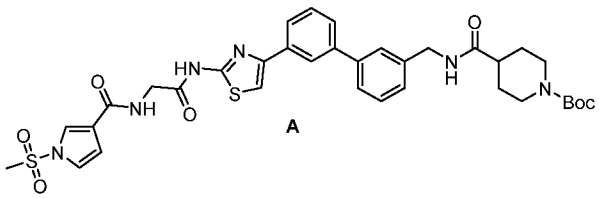
Раствор соединения **I-101** (50,00 мг, 0,084 ммоль, 1,00 экв.), (2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-бромацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (полученного в соответствии со способом, описанным для **I-78**, 93,05 мг, 0,169 ммоль, 2,00 экв.) и K_2CO_3 (58,30 мг, 0,422 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФА (3,00 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 157** (9,5 мг, 10,59%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС

(ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 1063,45. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,89 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,94 – 7,76 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,54 (м, 4H), 7,47 – 7,33 (м, 5H), 7,33 – 7,18 (м, 2H), 6,77 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 4,52 – 4,28 (м, 6H), 4,22 (д, *J* = 16,0 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,75 – 3,39 (м, 9H), 3,39 – 3,20 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,07 (дд, *J* = 12,4, 7,6 Гц, 1H), 1,90 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 0,88 (с, 9H).

Соединение 155. Получение формиата 1-(2-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил)-N-[[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]пиперидин-4-карбоксамида



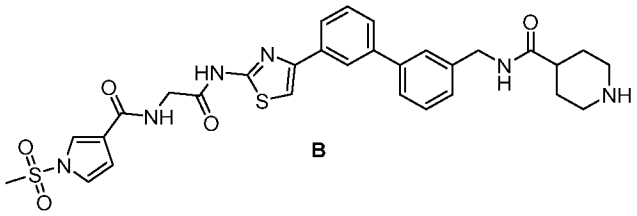
*Стадия 1: Получение трет-бутил-4-([[3'-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]метил]карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (**A**)*



К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (25,00 мг, 0,109 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (42,28 мг, 0,327 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (62,19 мг, 0,164 ммоль, 1,50 экв.) и перемешивали полученный раствор в течение 40 минут при комнатной температуре. Затем добавляли соединение **I-93** (55,57 мг, 0,109 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 0% до 100% за 15 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали

70 мг (89,06%) соединения **A** в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 721.

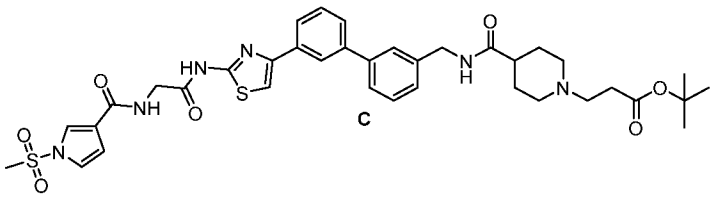
*Стадия 2: Получение N-[[3'-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]метил]пиперидин-4-карбоксамида (**B**)*



B

К раствору соединения **A** (95,00 мг, 0,132 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4,00 мл) добавляли ТФК (0,80 мл, 10,770 ммоль, 81,73 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. В результате получали 150 мг соединения **B** в виде неочищенного желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 621.

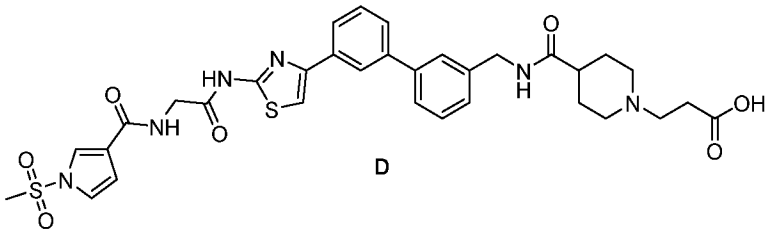
*Стадия 3: Получение трет-бутил-3-[4-([[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]карбамоил)пиперидин-1-ил]пропаноата (**C**)*



C

К раствору соединения **B** (77,00 мг, 0,124 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (80,16 мг, 0,620 ммоль, 5 экв.) в MeOH (5,00 мл, 0,156 ммоль, 1,26 экв.) добавляли трет-бутилпроп-2-еноат (23,85 мг, 0,186 ммоль, 1,5 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 100% за 15 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали соединение **C** (60 мг, 64,59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 749.

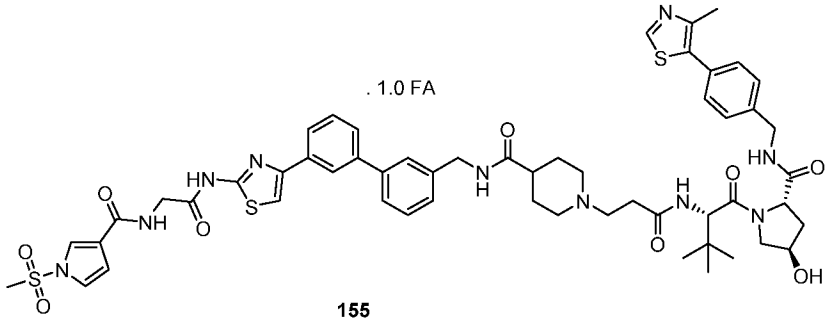
*Стадия 4: Получение 3-[4-([[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]карбамоил)пиперидин-1-ил]пропановой кислоты (**D**)*



D

К раствору соединения **C** (60,00 мг, 0,080 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли ТФК (0,40 мл, 5,385 ммоль, 67,22 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 4 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением соединения **D** (110 мг, 198,18%) в виде неочищенного желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 693.

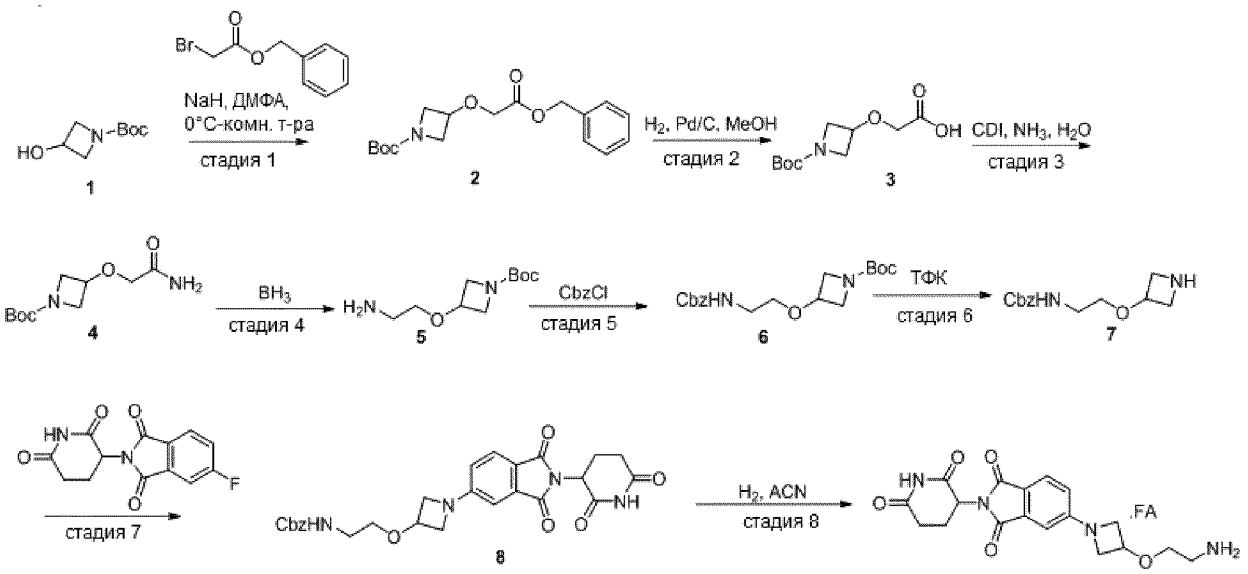
*Стадия 5: Получение формиата 1-(2-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]этил)-N-[[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)-[1,1-бифенил]-3-ил]метил]пиперидин-4-карбоксамида (**соединение 155**)*



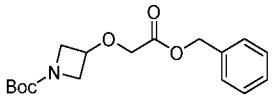
155

К раствору соединения **D** (50,00 мг, 0,072 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (74,62 мг, 0,577 ммоль, 8,00 экв.) в ДМФА (3,00 мл) при 0 °C добавляли EDCI (20,75 мг, 0,108 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали раствор при 0 °C в течение 30 минут. Затем добавляли (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (31,07 мг, 0,072 ммоль, 1,00 экв.) и HOBt (14,63 мг, 0,108 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 16 часов. Экстрагировали водный слой EtOAc (3 x 30 мл). Неочищенный продукт (60 мг) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19x150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% муравьиная кислота), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 8 B до 40 B за 12 мин; 254/220 нм), с получением **соединения 155** (22,8 мг, 26,83%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 1105,15. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6 + D_2O) δ 8,95 (с, 1H), 8,18 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 7,94 – 7,81 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,56 (к, J = 7,2, 6,3 Гц, 4H), 7,48 – 7,35 (м, 5H), 7,32 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,48 – 4,17 (м, 6H), 4,15 (с, 2H), 3,66 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,94 (с, 2H), 2,43 (с, 6H), 2,35 – 2,13 (м, 2H), 2,09 – 1,81 (м, 4H), 1,73 (д, J = 16,8 Гц, 4H), 0,94 (с, 9H).

Получение 5-[3-(2-аминоэтокси)азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



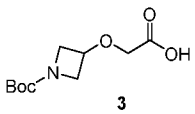
*Стадия 1: Получение трет-бутил-3-[2-(бензилокси)-2-оксоэтокси]азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **2**)*



2

К раствору трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (10,00 г, 57,733 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (150,00 мл) добавляли бензил-2-бромацетат (15,87 г, 69,279 ммоль, 1,2 экв.) и NaH (1,66 г, 69,279 ммоль, 1,2 экв.). Перемешивали полученный раствор при 0 °C в течение 3 часов. Разбавляли полученную смесь водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 70 мл), сушили над безводным Na_2SO4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью гексан/EtOAc (6:1), с получением промежуточного соединения **2** (16 г, 86,24%) в виде светло-желтого маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 322.

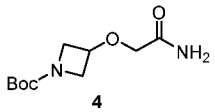
*Стадия 2: Получение [[1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]окси]уксусной кислоты (промежуточное соединение **3**)*



3

К перемешанному раствору промежуточного соединения **2** (16,00 г, 49,786 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (60,00 мл) добавляли 10% Pd/C (8,00 г, 75,174 ммоль, 1.51 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Фильтровали полученную смесь, промывали осадок на фильтре MeOH (3 x 100 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали промежуточное соединение **3** (12 г) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 232.

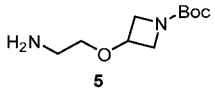
*Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(карбамоилметокси)азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **4**)*



4

К нагретому раствору (60 °C) промежуточного соединения **3** (12,00 г, 51,892 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100,00 мл) добавляли карбонилдиимидазол (18,51 г, 114,163 ммоль, 2,2 экв.). Затем перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 60 °C. Полученный раствор выливали в NH_4OH (100,00 мл, 2568,068 ммоль, 49,49 экв.) при комнатной температуре и перемешивали еще 1 час. Содержимое разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3 × 100 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфата натрия, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения **4** (11,23 г, 93,98%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 231.

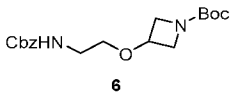
*Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(2-аминоэтокси)азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **5**)*



5

Раствор промежуточного соединения **4** (8,23 г, 35,742 ммоль, 1,00 экв.) в BH_3-ТГФ (150,00 мл, 1567,354 ммоль, 43,85 экв.) перемешивали в течение 10 минут при 70 °C. Гасили расвтор, добавляя водный раствор хлороводорода (2 мл 1 М раствора), разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Водный слой доводили до pH 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем экстрагировали дихлорметаном (3 × 200 мл). Объединяли органические слои и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения **5** (10,23 г) в виде светло-желтого маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 217.

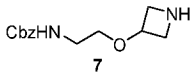
*Стадия 5: Получение трет-бутил-3-(2-[[(бензилокси)карбонил]амино]этокси)азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **6**)*



6

К раствору промежуточного соединения **5** (10,23 г, 47,300 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50,00 мл) добавляли бензилхлорформиат (8,07 г, 47,300 ммоль, 1 экв.), воду (50,00 мл) и K_2CO_3 (19,61 г, 141,899 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 часов, затем экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью гексан/EtOAc (5:1), с получением промежуточного соединения **6** (4,231 г, 25,53%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 351.

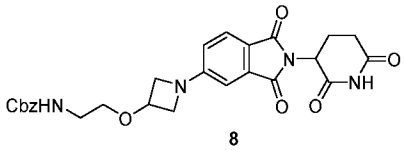
*Стадия 6: Получение бензил-N-[2-(азетидин-3-илокси)этил]карбамата (промежуточное соединение **7**)*



7

К перемешанному раствору промежуточного соединения **6** (4,23 г, 12,071 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл, 157,300 ммоль, 13,03 экв.) добавляли ТФК (10,00 мл, 134,630 ммоль, 11,15 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: NH_4HCO_3 в воде, градиент от 0% до 100% за 40 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали промежуточное соединение **7** (4,56 г) в виде бесцветного маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 251.

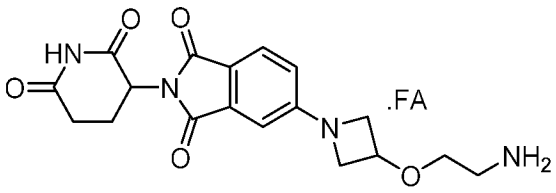
*Стадия 7: Получение бензил-N-[2-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-ил]окси)этил]карбамата (промежуточное соединение **8**)*



8

К перемешанному раствору промежуточного соединения **7** (3,30 г, 11,947 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (45,00 мл) добавляли бензил-N-[2-(азетидин-3-илокси)этил]карбамат (2,99 г, 11,947 ммоль, 1 экв.) и DIEA (4,63 г, 35,841 ммоль, 3 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 90 °C. Гасили реакцию водой комнатной температуры и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 100 мл), сушили над безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали промежуточное соединение **8** (3,41 г) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 507.

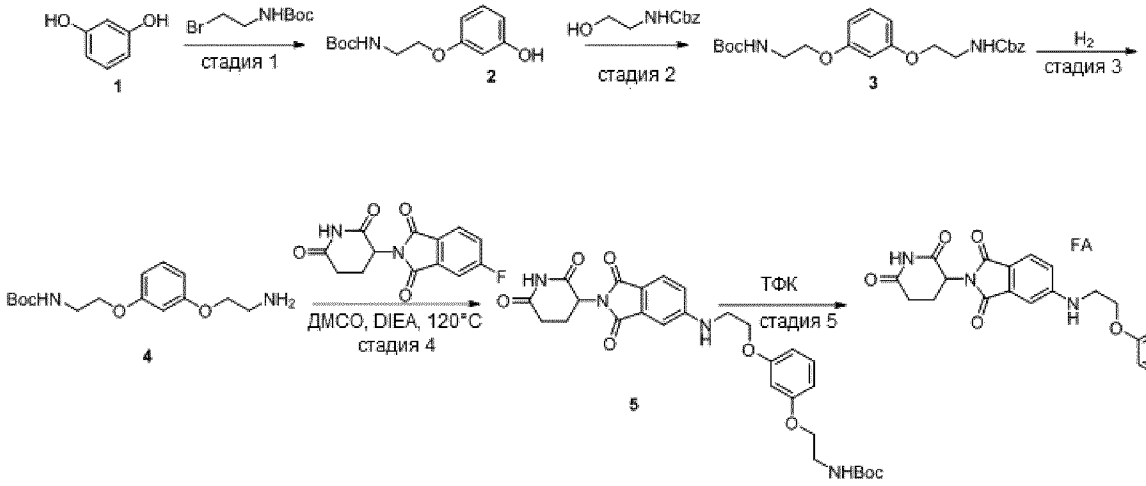
Стадия 8: Получение 5-[3-(2-аминоэтокси)азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



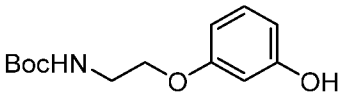
К перемешанному раствору промежуточного соединения **8** (3,10 г, 6,120 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (45,00 мл, 774,609 ммоль, 126,56 экв.) добавляли 10% Pd/C (1,55 г, 14,565 ммоль, 2,38 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. После отфильтровывания катализатора концентрировали полученную смесь под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: 0,1% FA в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали указанный в заголовке продукт (391,3 мг, 17,17%) в виде светло-желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,45 – 8,25 (д, 1H), 7,71 –

7,51 (м, 1H), 7,44 – 7,25 (м, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,69 (дд, 1H), 5,12 – 4,99 (м, 1H), 4,61 – 4,50 (м, 1H), 4,27 (дд, 2H), 3,90 (дд, 2H), 3,61 – 3,43 (м, 2H), 2,98 – 2,69 (м, 3H), 2,66 – 2,51 (м, 1H), 2,10 – 1,95 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 373,14.

Получение 5-([2-[3-(2-аминоэтокси)фенокси]этил]амино) -2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



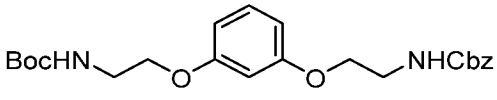
*Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-(3-гидроксифенокси)этил]карбамата (промежуточное соединение **2**)*



2

К перемешанному раствору резорцина (10,00 г, 90,817 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-(2-бромэтил)карбамата (20,35 г, 90,817 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (250,00 мл) несколькими порциями добавляли Cs_2CO_3 (88,77 г, 272,450 ммоль, 3,00 экв.) при 40 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов и промывали твердое вещество 3 x 300 мл EtOAc. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: MeOH в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254 нм, с получением промежуточного соединения **2** (4,45 г, 19,34%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 254.

*Стадия 2: Получение бензил-N-[2-(3-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этокси]фенокси)этил]карбамата (промежуточное соединение **3**)*

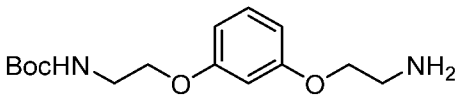


3

К перемешанному раствору промежуточного соединения **2** (4,30 г, 16,976 ммоль, 1,00 экв.) и бензил-N-(2-гидроксиэтил)карбамата (3,31 г, 16,976 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (25,00 мл) по частям добавляли PPh_3 (6,68 г, 25,464 ммоль, 1,50 экв.) и DIAD (5,15 г, 25,464 ммоль, 1,50 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов, затем

концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: MeOH в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали промежуточное соединение **3** (5 г, 68,42%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 431.

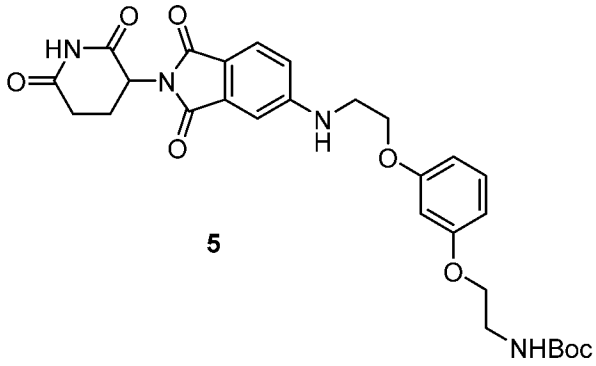
*Стадия 3: Получение бензил-N-[2-[3-(2-аминоэтокси)феноксиэтил]карбамата (промежуточное соединение **4**)*



4

Суспензию промежуточного соединения **3** (2,85 г, 6,62 ммоль, 1,00 экв.) и 10% Pd/C (1,43 г, 13,437 ммоль, 2,03 экв.) в MeOH (15,00 мл) перемешивали в течение ночи при 50 °C в атмосфере водорода. Фильтровали полученную смесь и промывали осадок на фильтре MeOH (3 x 100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и напрямую использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. В результате получали промежуточное соединение **4** (2,07 г, 86,87%) в виде почти белого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 297.

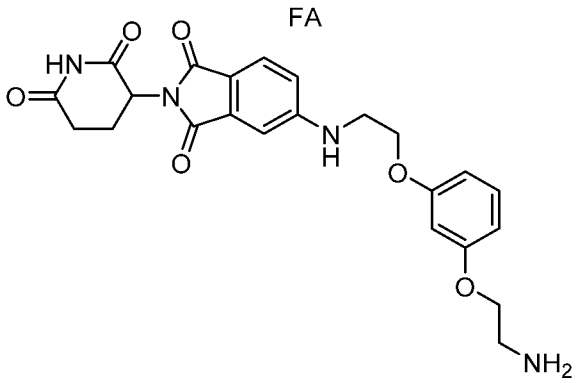
*Стадия 4: Получение трет-бутил-N-[2-[3-(2-[[2-(2,6-диметилиденпиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этокси)феноксиэтил]карбамата (промежуточное соединение **5**)*



5

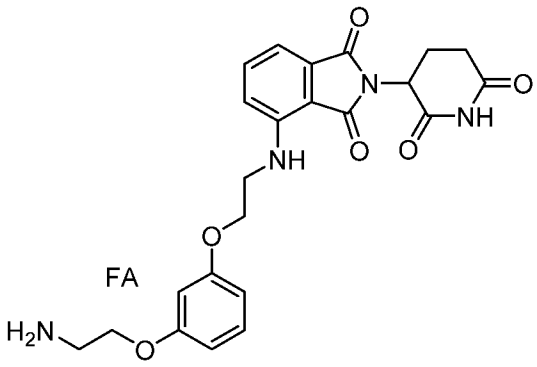
К перемешанному раствору промежуточного соединения **4** (1,85 г, 6,242 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (1,72 г, 6,242 ммоль, 1,00 экв.) в NMP (10,00 мл) по частям добавляли DIEA (2,42 г, 18,727 ммоль, 3,00 экв.) при 90 °C. Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов, затем охлаждали и концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: MeOH в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254 нм, с получением промежуточного соединения **5** (324,5 мг, 9,48%) в виде желто-зеленого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 553.

Стадия 5: Получение 5-([2-[3-(2-аминоэтокси)феноксиэтил]амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



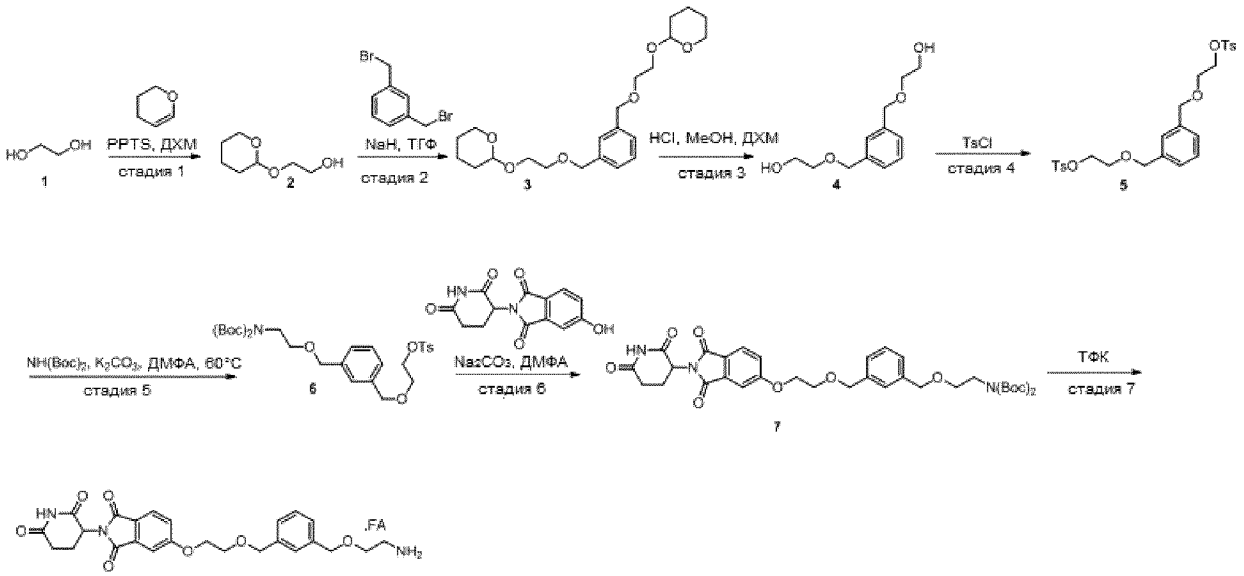
Раствор промежуточного соединения **5** (301,40 мг, 0,545 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (2,00 мл, 26,926 ммоль, 49,37 экв.) в ДХМ (6,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде с 0,1% муравьиной кислоты (FA), градиент от 0% до 100% за 40 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали указанное в заголовке соединение (126 мг, 51,06%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,32 (с, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,43 – 7,28 (м, 1H), 7,27 – 7,11 (м, 1H), 7,09 (т, 1H), 7,03 – 6,98 (м, 1H), 6,65 – 6,45 (м, 3H), 5,14 – 5,96 (м, 1H), 4,17 (т, 2H), 4,07 (т, 2H), 3,67 (к, 2H), 3,08 (т, 2H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,63 – 2,52 (м, 1H), 2,10 – 1,98 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 453,17.

Получение 4-([2-[3-(2-аминоэтокси)фенокси]этил]амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона

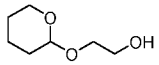


Указанное в заголовке соединение (710 мг, 34,68%, желтое твердое вещество) получали таким же образом, как описано для получения 5-([2-[3-(2-аминоэтокси)фенокси]этил]амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,10 – 7,71 (м, 2H), 7,62 (дд, 1H), 7,28 – 7,17 (м, 2H), 7,08 (д, 1H), 6,77 (т, 1H), 6,63 – 6,49 (м, 3H), 5,11 – 5,02 (м, 1H), 4,17 (т, 2H), 4,11 (т, 2H), 3,73 (к, 2H), 3,17 (т, 2H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,65 – 2,51 (м, 1H), 2,10 – 1,98 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 453,10.

Получение 5-[2-([3-[(2-аминоэтокси)метил]фенил]метокси)этокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



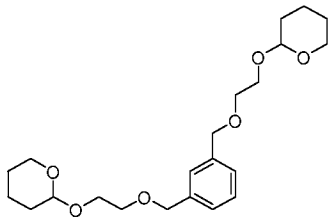
*Стадия 1: Получение 2-(оксан-2-илокси)этанола (промежуточное соединение **2**)*



2

Дигидропиран (32,4 мл, 1,00 экв.) в CH_2Cl_2 (150 мл) по каплям добавляли к раствору этиленгликоля (30 мл, 1,5 экв.) и PPTS (1,35 г, 0,15 экв.) в ДХМ (750 мл) в течение 1 часа. После перемешивания реакционной смеси в течение ночи и удаления растворителя при пониженном давлении неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Al2O3, гексаны/ТГФ 3:1 и 1:1). После удаления растворителей и сушки под высоким вакуумом получали промежуточное соединение **2** (10,6 г, 18,83%); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 147.

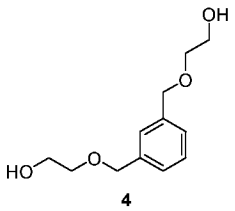
*Стадия 2: Получение 2-[2-[(3-[[2-(оксан-2-илокси)этокси]метил]фенил)метокси]этокси]оксана (промежуточное соединение **3**)*



3

К раствору промежуточного соединения **2** (9,50 г, 64,986 ммоль, 1,00 экв.) в безводном ТГФ (75,00 мл) добавляли NaH (2,34 г, 97,479 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 70 °C. Выпаривали растворитель ТГФ. Неочищенный материал растворяли в этилацетате, промывали водой и затем насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали остаток колоночной хроматографией с получением промежуточного соединения **3** (13,9 г, 54,22%); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 395.

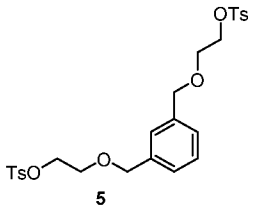
*Стадия 3: Получение 2-([3-[(2-гидроксиэтокси)метил]фенил]метокси)этанола (промежуточное соединение **4**)*



4

К перемешанному раствору промежуточного соединения **3** (13,90 г, 35,234 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (15,00 мл) добавляли ДХМ (15,00 мл) и HCl (30,00 мл, 987,356 ммоль, 28,02 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали содержимое в течение ночи при комнатной температуре. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: FA в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 220 нм. В результате получали промежуточное соединение **4** (5,2 г, 65,22%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 227.

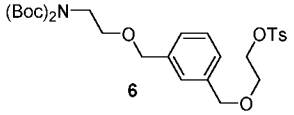
*Стадия 4: Получение 2-[[3-([2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]этокси]метил)фенил]метокси]этил-4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение **5**)*



5

К перемешанному раствору промежуточного соединения **4** (5,20 г, 22,981 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (80,00 мл) добавляли DMAP (421,13 мг, 3,447 ммоль, 0,15 экв.), ТЭА (9,30 г, 91,925 ммоль, 4 экв.) и п-толуолсульфонилхлорид (13,14 г, 68,944 ммоль, 3 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 0 °C. Перемешивали полученную смесь еще 5 часов при комнатной температуре. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/ТГФ (1:1), с получением промежуточного соединения **5** (10,25 г, 83,42%) в виде светло-желтого маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 535.

*Стадия 5: Получение трет-бутил-N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(2-[[3-([2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]этокси]метил)фенил]метокси]этил)карбамата (промежуточное соединение **6**)*

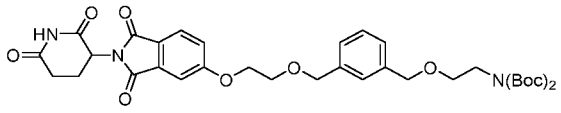


6

Промежуточное соединение **5** (10,25 г, 19,172 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ДМФА (80,00 мл), затем добавляли трет-бутил-N-(трет-бутоксикарбонил)карбамат (4,58 г, 21,089 ммоль, 1,10 экв.) и K_2CO_3 (3.97 г, 28,758 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 60 °C в течение 9 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и выливали в 50 мл EtOAc. Затем промывали слой EtOAc, используя 3 x 25 мл 1 н. раствора HCl и 1 x 40 мл

насыщенного солевого раствора. Слой EtOAc сушили над $MgSO_4$, фильтровали и удаляли растворитель на ротационном испарителе с получением светло-коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (40% EtOAc/60% гексаны) с получением требуемого соединения. В результате получали промежуточное соединение **6** (1,689 г, 15,20%) в виде бесцветного маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+ = 580$.

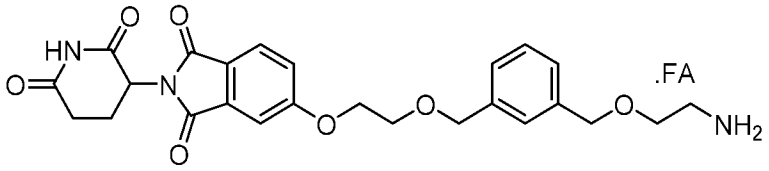
*Стадия 6: Получение трет-бутил-N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[2-([3-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этокси)метил]фенил]метокси)этил]карбамата (промежуточное соединение **7**)*



7

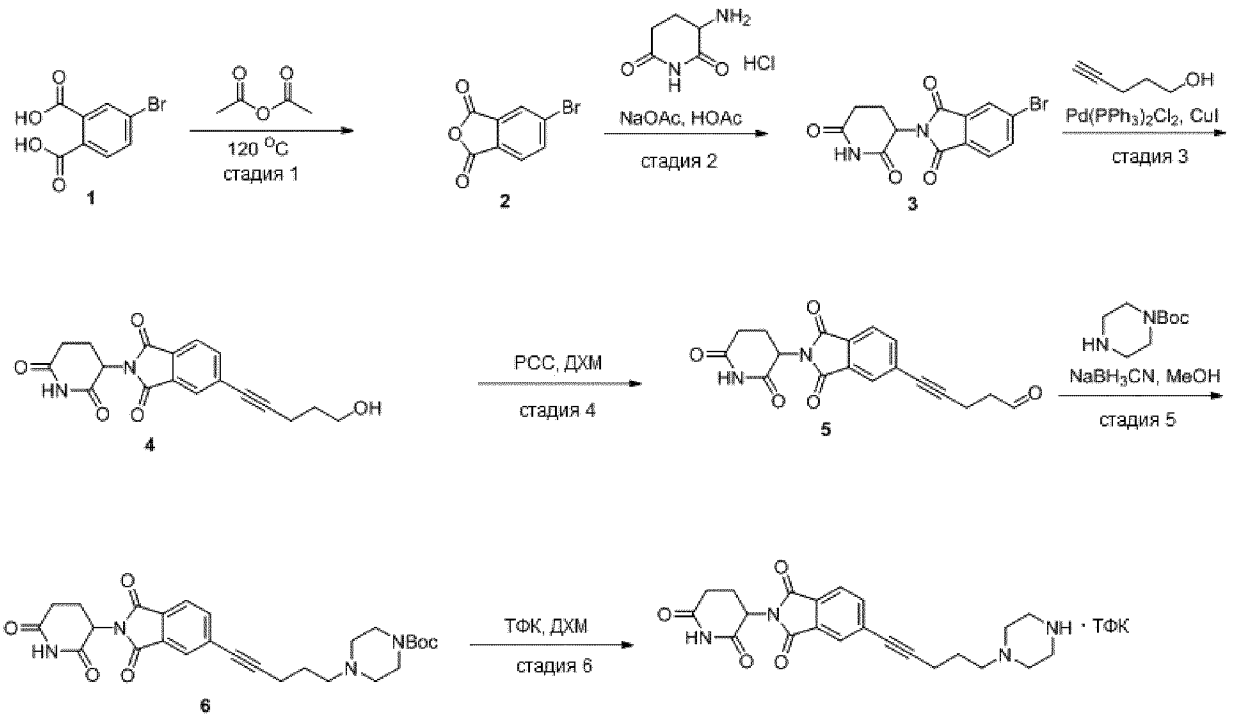
К раствору промежуточного соединения **6** (800,00 мг, 1,380 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (798,51 мг, 2,912 ммоль, 2,11 экв.) в ДМФА (20,00 мл) добавляли Na_2CO_3 (438,79 мг, 4,140 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 5 часов при 80 °C. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: MeOH в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 220 нм. В результате получали промежуточное соединение **7** (920 мг, 97,79%) в виде бесцветного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 682$.

Стадия 7: Получение 5-[2-([3-[(2-аминоэтокси)метил]фенил]метокси)этокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона

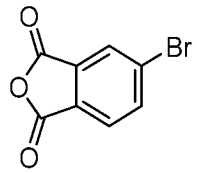


К раствору промежуточного соединения **7** (920,00 мг) в ДХМ добавляли ТФК (5,00 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: 0,1% FA в воде/ACN, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали указанное в заголовке соединение (510 мг) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,40 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,42 – 7,24 (м, 5H), 5,13 (дд, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,43 – 4,34 (м, 2H), 3,83 (т, 2H), 3,54 (т, 2H), 2,96 - 2,82 (м, 3H), 2,66 – 2,46 (м, 2H), 2,12 - 1,98 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+ = 482,18$.

Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(5-(пиперазин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона, соли с трифторуксусной кислотой



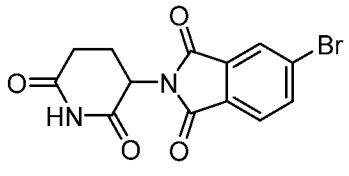
*Стадия 1: Получение 5-бромизобензофуран-1,3-диона (промежуточное соединение **2**)*



2

Уксусный ангидрид (25 мл) добавляли к 4-бромбензол-1,2-дикарбоновой кислоте (5,0 г, 20,4 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь при 120 °C в течение 3 часов. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения **2** (4,6 г, колич.) в виде почти белого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия 2: Получение 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение **3**)*

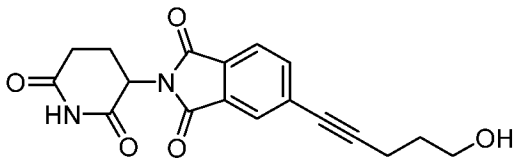


3

К перемешанному раствору промежуточного соединения **2** (4,6 г, 20,4 ммоль, 1,0 экв.), 3-аминопиперидин-2,6-диона и хлороводорода (4,0 г, 24,5 ммоль, 1,2 экв.) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли NaOAc (5,0 г, 61,2 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при 120 °C, затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой (3 x 200 мл).

Полученное твердое вещество сушили под вакуумом с получением промежуточного соединения **3** (5,1 г, 74,2%) в виде почти белого твердого вещества. $[M+H]^+$ = 337/339.

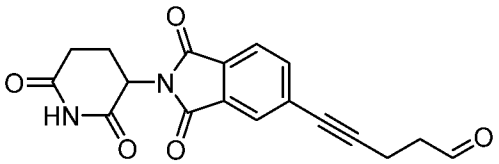
*Стадия 3: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение **4**)*



4

К перемешанному раствору промежуточного соединения **3** (5,0 г, 14,8 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,1 г, 3,0 ммоль, 0,2 экв.) и иодида меди (I) (0,56 г, 3,0 ммоль, 0,2 экв.) в тетрагидрофуране (40 мл) по каплям добавляли DIEA (19,2 г, 148,3 ммоль, 10,0 экв.) И пент-4-ин-1-ол (3,7 г, 44,5 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 4 часов при 50 °C. Фильтровали полученную смесь, промывали осадок на фильтре ТГФ (3 x 50 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (1:1), с получением промежуточного соединения **4** (1,9 г, 37,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 341.

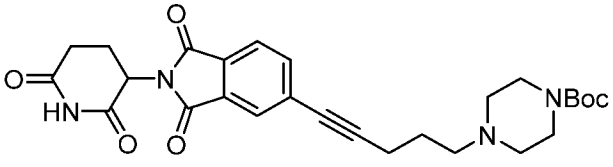
*Стадия 4: Получение 5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пент-4-иналя (промежуточное соединение **5**)*



5

К перемешанному раствору промежуточного соединения **4** (4,0 г, 11,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) по частям добавляли DCC (5,1 г, 23,5 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 8 часов при комнатной температуре. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре ДХМ (150 мл x 3). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **5** (3,6 г, 89,8%) в виде желтого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 339.

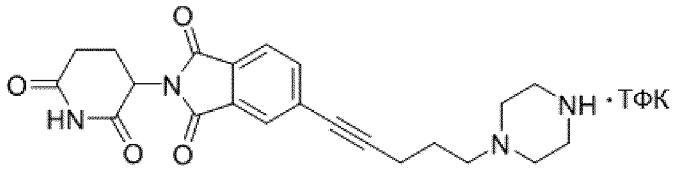
*Стадия 5: Получение трет-бутил-4-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пент-4-ин-1-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **6**)*



6

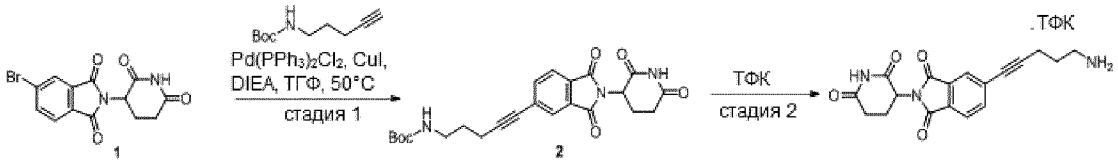
К перемешанной смеси промежуточного соединения **5** (3,6 г, 10,6 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,98 г, 10,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (35,00 мл) по частям добавляли $NaBH_3CN$ (2,7 г, 42,6 ммоль, 4 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученную смесь добавляли к водному раствору NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью ДХМ/MeOH (20:1), с получением промежуточного соединения **6** (2,1 г, 38,9%) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ =509.

Стадия 6: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(5-(пиперазин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона, соли с трифторуксусной кислотой

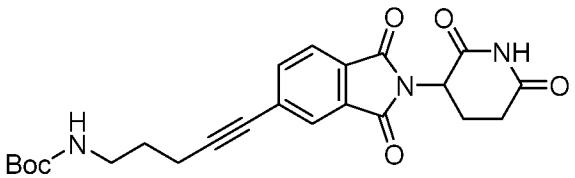


К перемешанному раствору промежуточного соединения **6** (1,2 г, 2,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли ТФК (5 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: сферическая колонка C18; подвижная фаза: фаза A: H_2O (0,05% ТФК), B: ацетонитрил (градиент B% 0%~70%, время цикла 50 мин); детектор: УФ 254 нм. В результате получали указанное в заголовке соединение в форме соли с трифторуксусной кислотой (0,80 г, 66,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,16 (с, 1H), 9,01 (ш, 2H), 7,96–7,85 (м, 3H), 5,17 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,49 (ш, 3H), 3,08 (ш, 3H),2,90 (ддд, J = 16,9, 13,9, 5,3 Гц, 1H), 2,66 – 2,57 (м, 4H), 2,56–2,53 (м, 4H), 2,12–2,03 (м, 1H), 1,98–1,85 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 409,40.

Получение 5-(5-аминопент-1-ин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



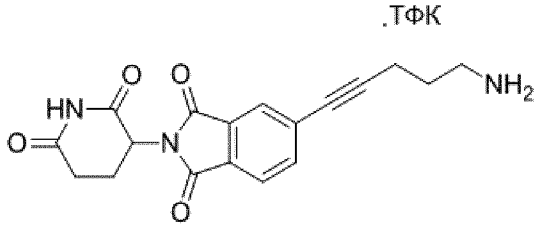
*Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пент-4-ин-1-ил]карбамата (промежуточное соединение **2**)*



2

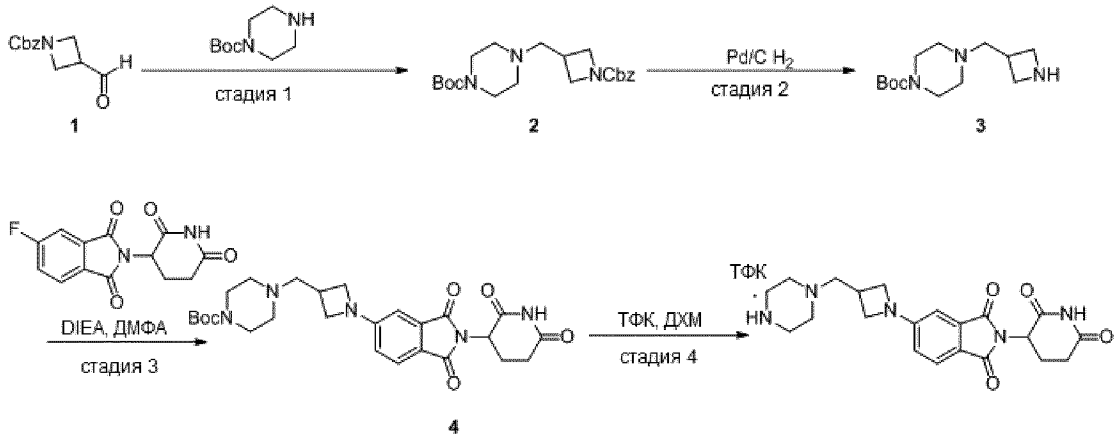
К перемешанному раствору 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (1,00 г, 2,966 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-(пент-4-ин-1-ил)карбамата (1304,55 мг, 7,119 ммоль, 2,40 экв.) в ТГФ (12 мл) добавляли CuI (56,49 мг, 0,297 ммоль, 0,10 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (208,20 мг, 0,297 ммоль, 0,10 экв.) и DIEA (3,83 г, 29,662 ммоль, 10,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 70 °C в атмосфере азота. После обработки водой очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (5:1), с получением промежуточного соединения **2** (970 мг) в виде красного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 440.

Стадия 2: Получение 5-(5-аминопент-1-ин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона

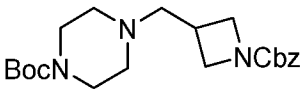


К раствору промежуточного соединения **2** (970,00 мг, 2,207 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане добавляли ТФК (2,00 мл, 26,926 ммоль, 12,20 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: сферическая колонка C18; подвижная фаза: фаза A: H_2O (0,05% ТФК), B: ацетонитрил (градиент B% 0%~70%, время цикла 50 мин); детектор: УФ 254 нм, с получением указанного в заголовке соединения (870 мг, 89,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,15 (с, 1H), 7,97 – 7,84 (м, 3H), 7,78 – 7,84 (м, 2H), 5,17 (дд, 1H), 3,03 – 2,94 (м, 2H), 2,93 – 2,83 (м, 1H), 2,69 – 2,51 (м, 4H), 2,14 – 1,99 (м, 1H), 1,94 – 1,78 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 340,12.

Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[3-(пиперазин-1-илметил)азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона, соли с трифторуксусной кислотой



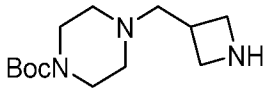
*Стадия 1: Получение трет-бутил-4-([1-[(бензилокси)карбонил]азетидин-3-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **2**)*



2

К перемешанному раствору бензил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (2,0 г, 9,1 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,9 г, 10,2 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (20 мл) по частям добавляли $NaBH(OAc)_3$ (7,6 г, 35,8 ммоль, 4,0 экв.). Перемешивали смесь при 50 °C в течение ночи и затем добавляли в водный раствор NH_4Cl (100 мл), экстрагировали EA (3x100 мл) и концентрировали объединенную органическую фазу досуха при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: сферическая колонка C18; подвижная фаза: ацетонитрил в воде, градиент от 0% до 80% за 50 мин; детектор: УФ 254 нм, с получением *промежуточного соединения **2*** (2,8 г, 79,1%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 390.

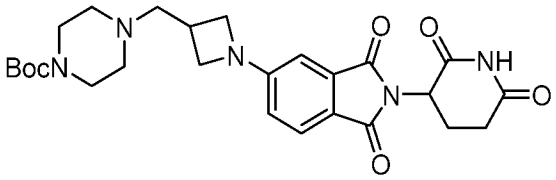
*Стадия 2: Получение трет-бутил-4-(азетидин-3-илметил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **3**)*



3

Раствор *промежуточного соединения **2*** (2,8 г, 7,2 ммоль) и 10% Pd/C (0,28 г) в метаноле (30 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь фильтровали и промывали осадок на фильтре MeOH. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт (1,8 г, колич.) напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 256.

*Стадия 3: Получение трет-бутил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **4**)*

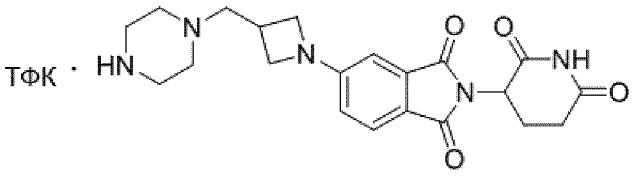


4

К перемешанной смеси промежуточного соединения **3** (1,8 г, 7,2 ммоль, 1,1 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (1,8 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (15 мл) добавляли DIEA (1,8 г, 14,4 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали смесь при 80 °C в течение 3 часов. После стандартного выделения продукта очищали неочищенный материал обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: сферическая колонка C18; подвижная фаза: ацетонитрил в воде, градиент от 0% до 70% за 50 мин; детектор: УФ 254 нм, с получением трет-бутил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-

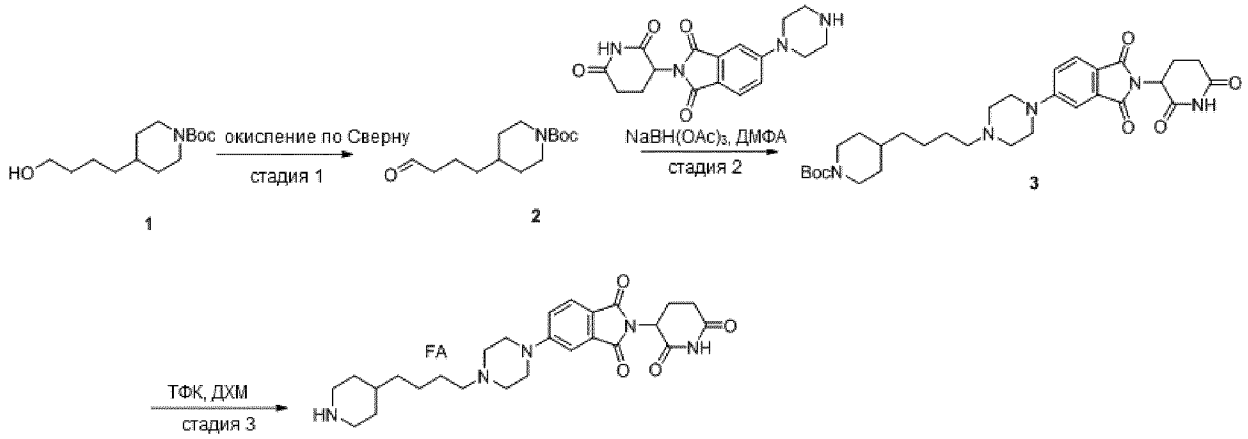
ил]метил)пиперазин-1-карбоксилата (1,8 г, 48,9 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 512.

Стадия 4: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[3-(пиперазин-1-илметил)азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона, соли с трифторуксусной кислотой

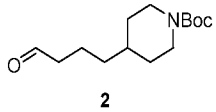


К раствору трет-бутил-4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-ил]метил)пиперазин-1-карбоксилата (1,8 г, 3,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФК (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов концентрировали смесь при пониженном давлении с получением указанного в зазголовке соединения (1,8 г, колич.) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 8,94 (ш, 2H), 7,67 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,66 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,23–4,11 (м, 2H), 3,80–3,74 (м, 2H), 3,38–2,80 (м, 12H), 2,63–2,52 (м, 2H), 2,05–1,98 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 412,15.

Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[4-(пиперидин-4-ил)бутил]пиперазин-1-ил]изоиндол-1,3-диона



*Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(4-оксобутил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **2**)*

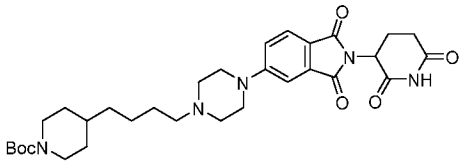


2

К раствору оксалилхлорида (757,49 мг, 5,968 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (7.5 мл) по каплям добавляли ДМСО (408,01 мг, 5,222 ммоль, 1,05 экв.) в ДХМ (8,00 мл) при -78 °C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 5 минут при -78 °C, затем добавляли трет-бутил-4-(4-гидроксибутил)пиперидин-1-карбоксилат (1,28 г, 4,973 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (6,5 мл). Перемешивали полученную смесь еще 15 минут при -78 °C, затем добавляли ТЭА (2,52 г, 24,867 ммоль, 5 экв.) при -78 °C. Перемешивали полученную смесь еще 10 минут при -78 °C, нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. Экстрагировали смесь CH_2Cl_2 (3 x 20 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали промежуточное соединение **2** (1,427 г) в виде светло-желтого маслянистого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 256.

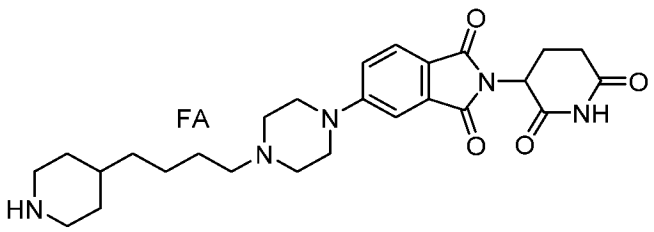
*Стадия 2: Получение трет-бутил-4-(4-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]бутил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **3**)*



3

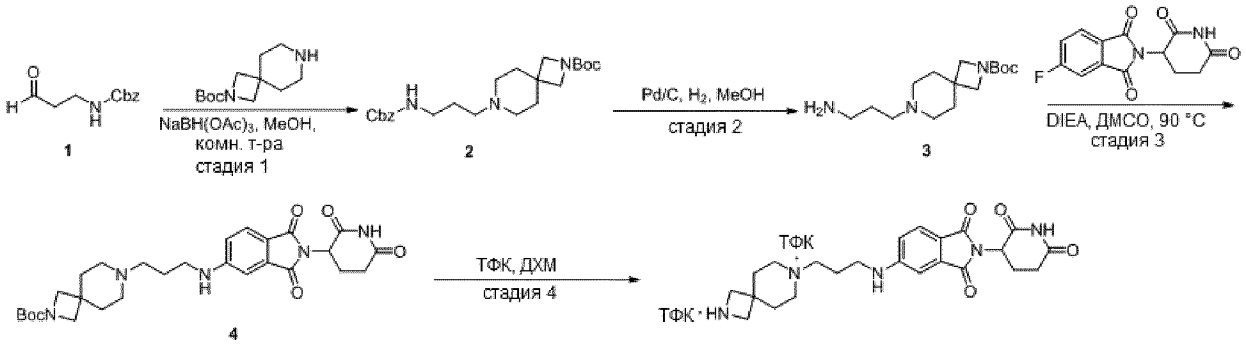
К раствору промежуточного соединения **2** (1,60 г, 4,674 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-(4-оксобутил)пиперидин-1-карбоксилата (1,43 г, 5,608 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (35,00 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (2,97 г, 14,021 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 5 часов, затем гасили водой при комнатной температуре. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали промежуточное соединение **3** (2,036 г, 74,89%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 582.

Стадия 3: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[4-(пиперидин-4-ил)бутил]пиперазин-1-ил]изоиндол-1,3-диона

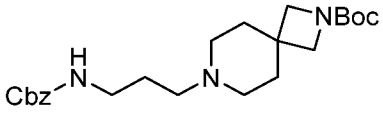


К раствору промежуточного соединения **3** (2,03 г, 3,490 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФК (5,00 мл, 67,315 ммоль, 19,29 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 5 часов при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: 0,1% FA в воде/ACN, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор: УФ 220 нм. В результате получали указанное в заголовке соединение (1,3 г, 77,35%) в виде желто-зеленого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,08 (с, 1H), 9,10 - 9,32 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,26 (дд, 1H), 5,31 - 4,88 (м, 1H), 3,52 - 3,41 (м, 4H), 3,30 - 3,20 (дт, 3H), 2,96 - 2,75 (м, 4H), 2,66 – 2,55 (м, 1H), 2,39 - 2,29 (м, 2H), 2,09 – 1,96 (м, 1H), 1,79 (д, 3H), 1,62 - 1,41 (м, 4H), 1,36 - 1,17 (м, 8H); ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 482,27.

Получение 5-((3-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пропил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, бис-соли с трифторуксусной кислотой



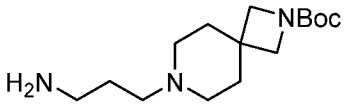
*Стадия 1: Получение трет-бутил-7-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)пропил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (промежуточное соединение **2**)*



2

Раствор бензил-N-(3-оксопропил)карбамата (7,7 г, 36,9 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (8,4 г, 36,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (31,3 г, 147,7 ммоль, 4 экв.) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали от ДХМ до ДХМ/MeOH =50:1, с получением промежуточного соединения **2** (6,4 г, выход 41,5%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 418.

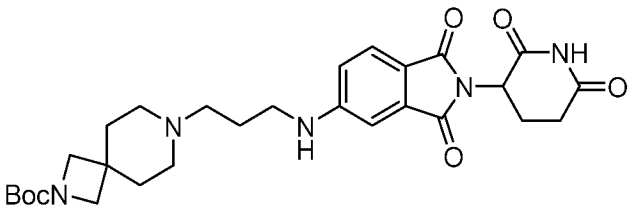
*Стадия 2: Получение трет-бутил-7-(3-аминопропил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (промежуточное соединение **3**)*



3

К раствору трет-бутил-7-(3-[[(бензилокси)карбонил]амино]пропил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (3,8 г, 9,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли 10% Pd/C (0,38 г, 3,5 ммоль, 0,39 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 1,5 часа. Фильтровали смесь, концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали от ДХМ до ДХМ/MeOH =5:1, с получением промежуточного соединения **3** (1,0 г, выход 38,7%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 284.

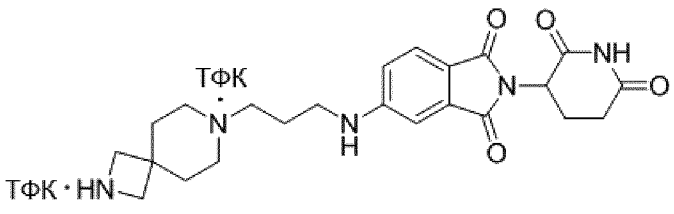
*Стадия 3: Получение трет-бутил-7-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)пропил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (промежуточное соединение **4**)*



4

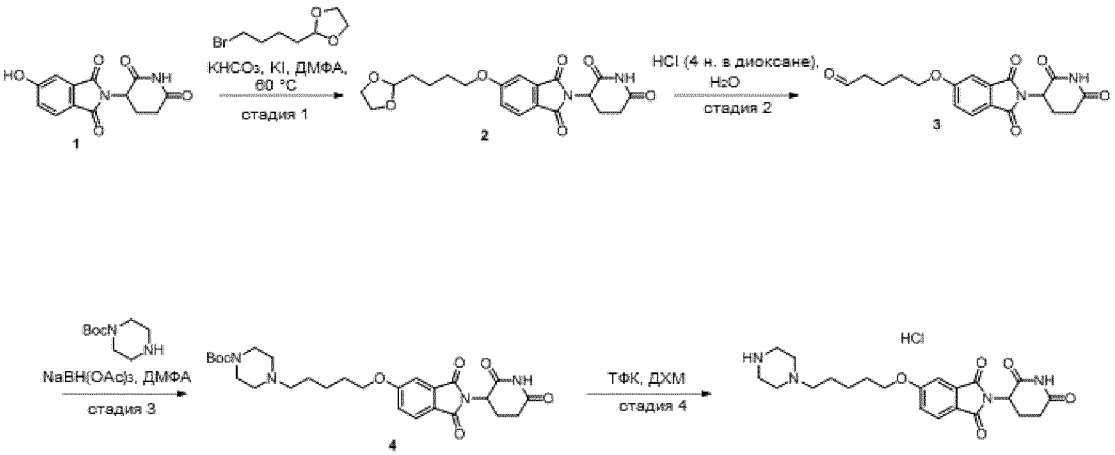
К смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (0,97 г, 3,5 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (0,92 г, 7,0 ммоль, 2,0 экв.) в ДМСО (100 мл) при 90 °C по каплям добавляли раствор трет-бутил-7-(3-аминопропил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,0 г, 3,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (20 мл). После добавления перемешивали смесь при 90 °C в течение 17 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: сферическая колонка C18, 20-35 мкм, 80 г; подвижная фаза: фаза A: H_2O (0,16% NH_4HCO_3), B: ацетонитрил (градиент B% 0%~55%, время цикла 60 мин); скорость потока: 60 мл/мин; детектор: УФ обнаружение при 254 нм. После очистки получали промежуточное соединение **4** (0,37 г, 19,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 540.

Стадия 4: Получение 5-((3-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пропил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, бис-соли с трифторуксусной кислотой

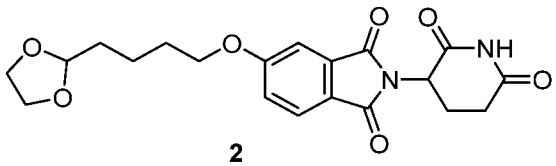


К раствору трет-бутил-7-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]пропил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (0,37 г, 0,69 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8 мл) по каплям добавляли раствор ТФК (1 мл) в ДХМ (2 мл) при 0 °C. После добавления нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов. Концентрировали смесь для удаления ДХМ и очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: сферическая колонка C18, 20-35 мкм, 80 г; подвижная фаза: фаза A: H_2O (0,1% ТФК), B: ацетонитрил (градиент B% 0%~30%, время цикла 30 мин); скорость потока: 50 мл/мин; детектор: УФ обнаружение при 254 нм. После очистки получали указанное в заголовке соединение (0,3 г, 99,5%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (ш, 1H), 9,76 (ш, 1H), 8,93 (ш, 2H), 7,60 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,21–7,32 (м, 1H), 6,99 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,04 (дд, J = 12,9, 5,3 Гц, 1H), 3,84–3,72 (м, 5H), 3,31–3,25 (м, 3H), 3,15–3,00 (м, 2H), 2,95 – 2,82 (м, 3H), 2,63–2,55 (м, 2H), 2,17 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 2,04 – 1,77 (м, 5H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 440,20.

Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[5-(пиперазин-1-ил)пентил]окси]изоиндол-1,3-диона



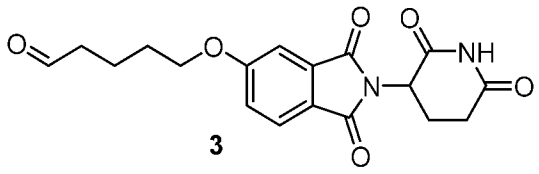
*Стадия 1: Получение 5-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (промежуточное соединение **2**)*



2

К перемешанному раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (3,00 г, 10,940 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4-бромбутил)-1,3-диоксолана (2,74 г, 13,128 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (25,00 мл) по частям добавляли $KHCO_3$ (2,19 г, 21,879 ммоль, 2,00 экв.) и KI (272,40 мг, 1,641 ммоль, 0,15 экв.) при 60 °C. После перемешивания в течение 5 часов и стандартного выделения продукта очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 0% до 100% за 40 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали промежуточное соединение **2** (2,4 г, 54,52%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 403.

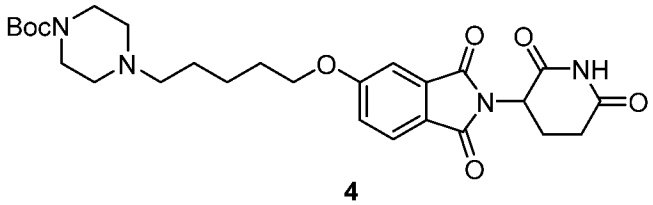
*Стадия 2: Получение 5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пентаналя (промежуточное соединение **3**)*



3

Раствор промежуточного соединения **2** (2,40 г, 5,964 ммоль, 1,00 экв.) и сухого HCl в 1,4-диоксане (12,00 мл, 394,943 ммоль, 66,22 экв.) в 1,4-диоксане (12,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,92 г, 89,83%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 359.

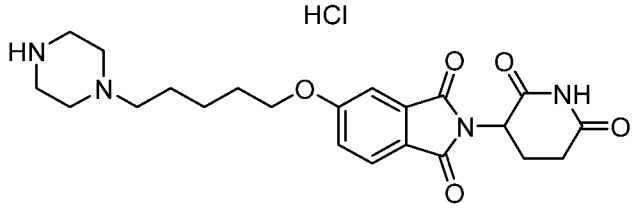
*Стадия 3: Получение трет-бутил-4-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пентил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **4**)*



4

К перемешанному раствору промежуточного соединения **3** (1,89 г, 5,274 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (0,98 г, 5,274 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20,00 мл) по частям добавляли $NaBH(AcO)_3$ (2,24 г, 10,548 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. После стандартного выделения продукта очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали промежуточное соединение **4** (1,46 г, 52,37%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 529.

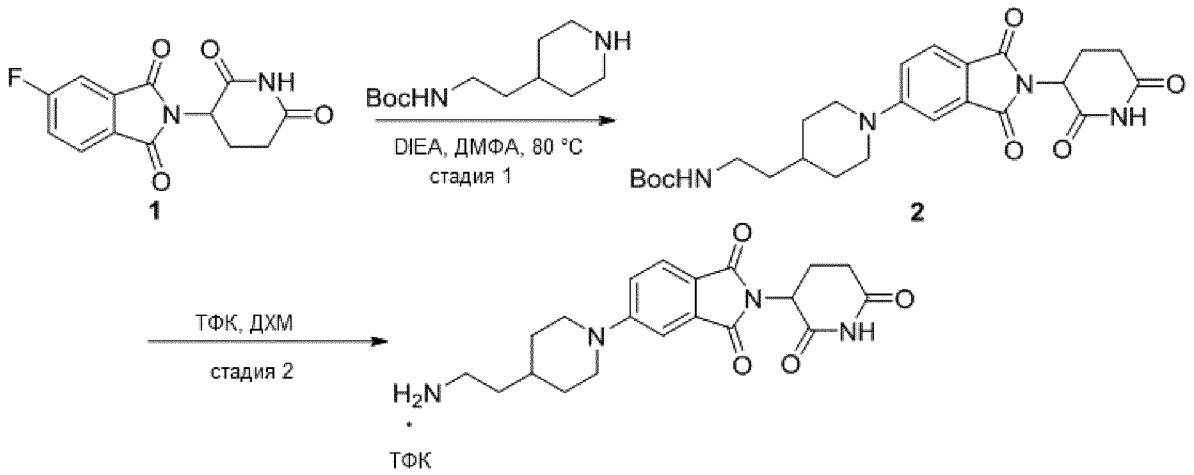
Стадия 4: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[5-(пиперазин-1-ил)пентил]окси]изоиндол-1,3-диона



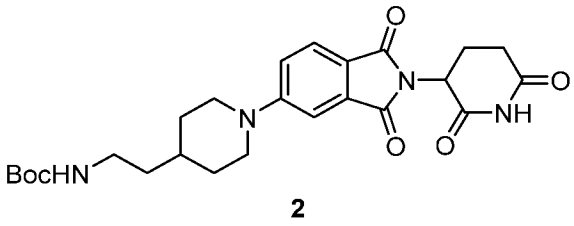
Раствор промежуточного соединения **4** (1,40 г, 2,648 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (5,00 мл, 67,315 ммоль, 25,42 экв.) в ДХМ перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали указанное в заголовке соединение (723,6 мг, 63,76%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,81 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 9,75 (с, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,46 – 7,32 (м, 2H),

5,12 (дд, 1H), 4,20 (т, 2H), 3,66 (с, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,40 - 3,30 (м, 1H), 3,15 (д, 2H), 2,99 - 2,81 (м, 1H), 2,67 – 2,52 (м, 1H), 2,13 - 1,98 (м, 1H), 1,88 – 1,71 (м, 4H), 1,56 - 1,40 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 429,15.

Получение 5-(4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, соли с трифторуксусной кислотой

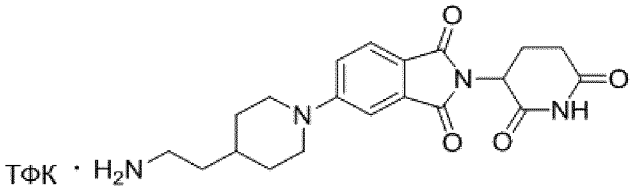


*Стадия 1: Получение трет-бутил (2-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)этил)карбамата (промежуточное соединение **2**)*



К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (2,0 г, 7,2 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-N-[2-(пиперидин-4-ил)этил]карбамата (2,0 г, 8,7 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли DIEA (1,9 г, 14,5 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. После добавления перемешивали смесь при 80 °C в течение 2,5 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры и выливали в H_2O (100 мл). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали H_2O (15 мл x 2), растирали с МТБЭ (30 мл) и сушили полученный осадок с получением промежуточного соединения **2** (3,2 г, выход 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 485.

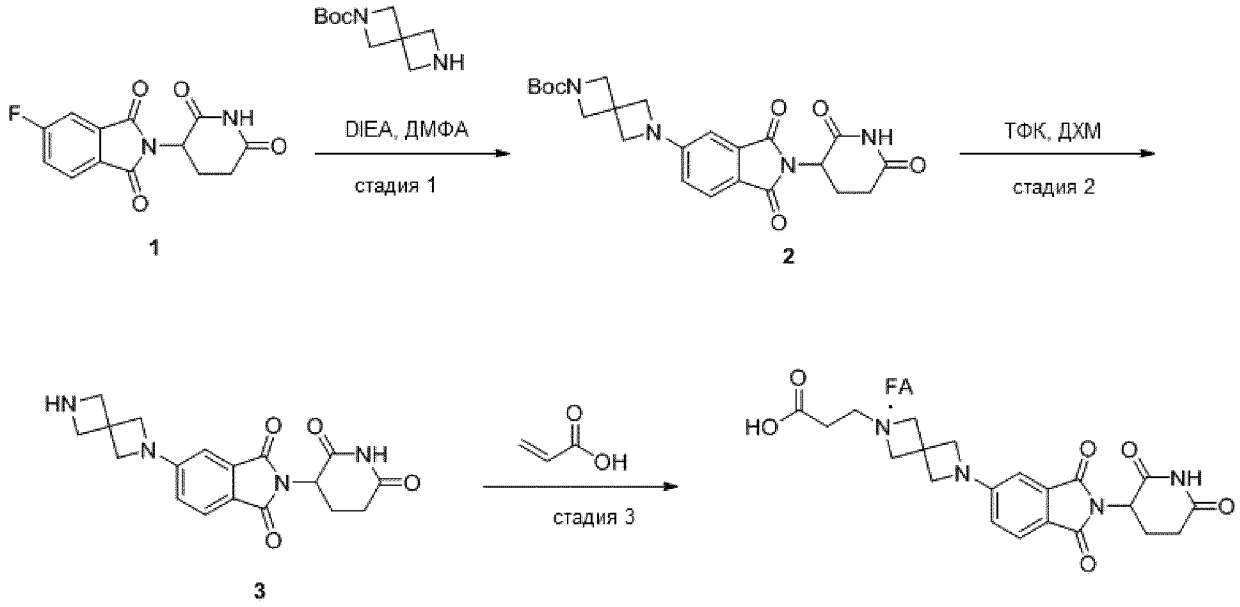
Стадия 2: Получение 5-(4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, соли с трифторуксусной кислотой



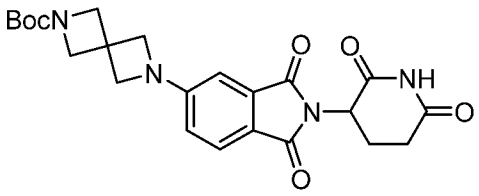
Смесь трет-бутил-N-(2-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]этил)карбамата (3,1 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) и ТФК (5 мл)

перемешивали при 50 °C в течение 2,5 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: сферическая колонка C18, 20-35 мкм, 330 г; подвижная фаза: фаза A: H_2O (0,05% ТФК), B: ацетонитрил (градиент B% 0%~50%, время цикла 20 мин); скорость потока: 80 мл/мин; детектор: УФ обнаружение при 254 нм. После очистки получали указанное в заголовке соединение (1,6 г, 64,7%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (с, 1H), 7,75 (ш, 3H), 7,66 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,06 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 3,01–2,79 (м, 5H), 2,64–2,52 (м, 2H), 2,07–1,96 (м, 1H), 1,75 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 1,69 – 1,60 (м, 1H), 1,50 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 1,26–1,11 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 385,20.

Получение 3-(6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропановой кислоты, соли с муравьиной кислотой



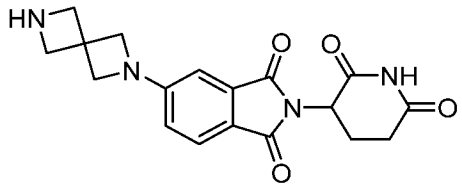
*Стадия 1: Получение трет-бутил-6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение **2**)*



2

К перемешанному раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (12,0 г, 43,5 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (16,8 г, 130,3 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (120 мл) добавляли трет-бутил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (8,6 г, 43,4 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 80 °C. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: сферическая колонка C18; подвижная фаза: CH_3CN в воде, градиент: от 10% до 50% за 50 мин; детектор: УФ 254 нм, с получением соединения *промежуточного соединения **2*** (4,2 г, 21,3%). ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 455.

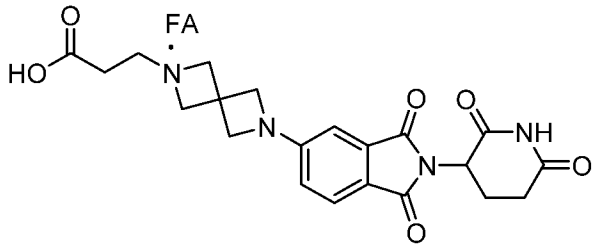
*Стадия 2: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение **3**)*



3

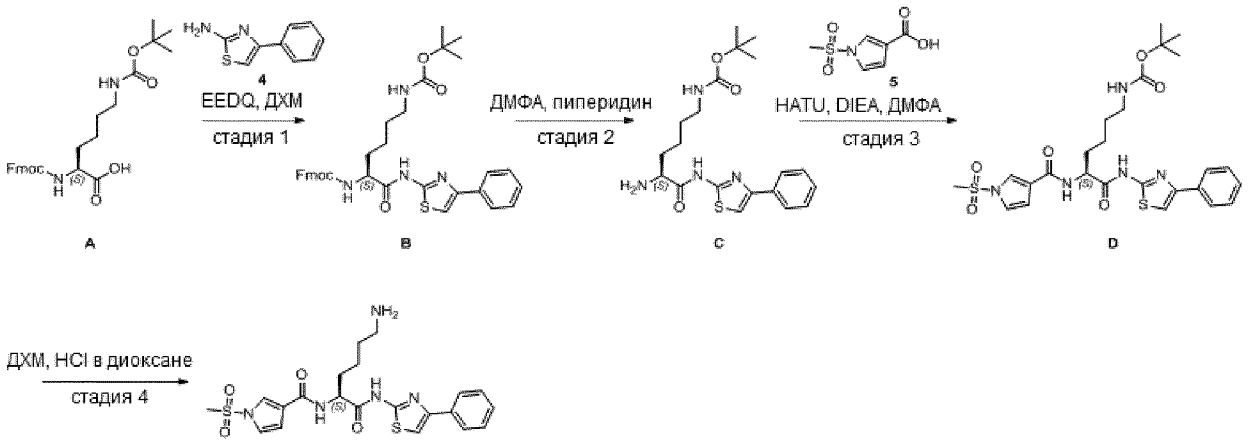
К перемешанной смеси *промежуточного соединения* **2** (4,0 г, 8,8 ммоль, 1,0 экв.) и ДХМ (40 мл) по каплям добавляли ТФК (8 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов концентрировали смесь под вакуумом с получением неочищенного продукта, *промежуточного соединения* **3** (3,1 г, колич.). ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 355.

Стадия 3: *Получение 3-(6-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропановой кислоты, соли с муравьиной кислотой*

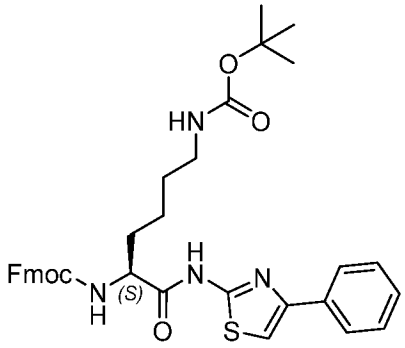


К перемешанному раствору 5-[2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (12,0 г, 33,9 ммоль, 1,0 экв.) и акриловой кислоты (4,9 г, 68,1 ммоль, 2 экв.) по каплям добавляли DIEA (8,8 г, 68,2 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: сферическая колонка C18; подвижная фаза: фаза A: H_2O (0,05% FA), B: ацетонитрил (градиент B% 0%~50%, время цикла 50 мин), детектор: УФ 254 нм, с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 12,5%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (ш, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,64 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,10 (с, 4H), 4,10 (с, 5H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,61-2,59 (м, 2H), 2,57 – 2,54 (м, 1H), 2,19 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,05–1,96 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 427,15.

Получение (2S)-6-амино-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)гексанамида



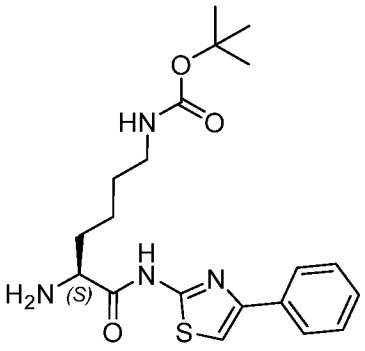
*Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[(5S)-5-[[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино]-5-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]карбамата (промежуточное соединение **B**)*



B

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (2S)-6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино]гексановую кислоту (**A**, 500,48 мг, 1,068 ммоль, 1,50 экв.), фентиазамин (125,50 мг, 0,712 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (20,00 мл), этил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин-1-карбоксилат (264,14 мг, 1,068 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при комнатной температуре. Экстрагировали полученный раствор, используя 3 x 10 мл этилацетата. Остаток, полученный после концентрирования объединенных органических экстрактов, очищали на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/гексан (4:1). В результате получали 400 мг (89,62%) промежуточного соединения **B** в виде желто-зеленого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 627.

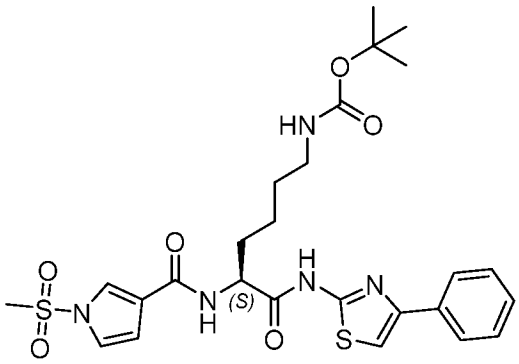
*Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[(5S)-5-амино-5-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]карбамата (промежуточное соединение **C**)*



C

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали промежуточное соединение **B** (200,00 мг), ДМФА (10,00 мл) и пиперидин (2,00 мл). Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при комнатной температуре, затем экстрагировали, используя 3 x 30 мл дихлорметана, и концентрировали объединенные органические слои. В результате получали промежуточное соединение **C** (60 мг, 46,48%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 405.

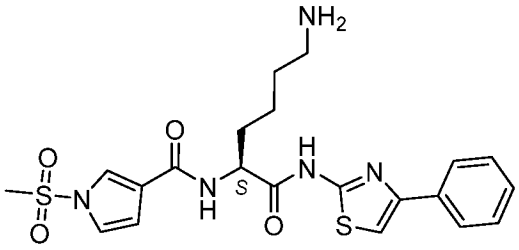
*Стадия 3: Получение трет-бутил-N-[(5S)-5-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-5-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]карбамата (промежуточное соединение **D**)*



D

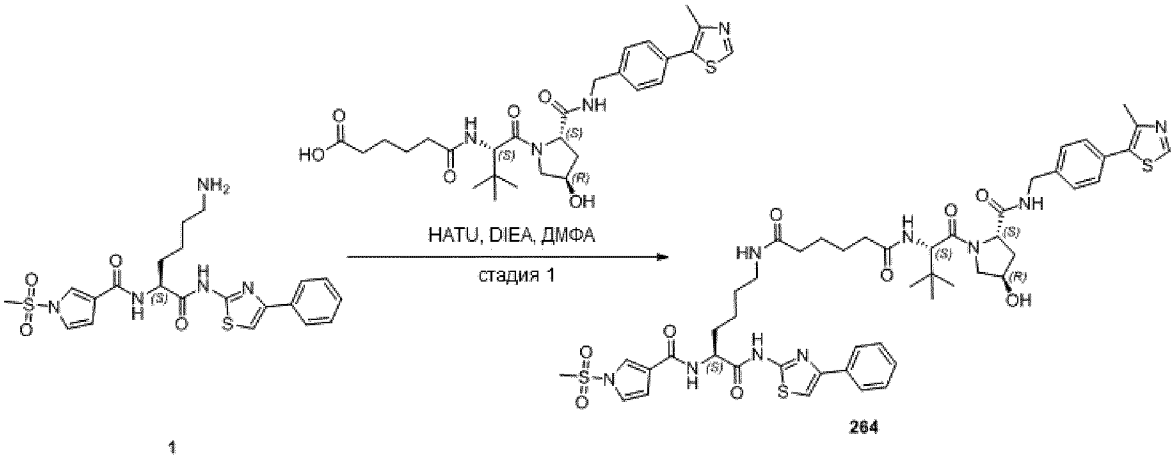
В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 1-метансульфонилпиррол-3-карбоксамид (33,50 мг, 0,178 ммоль, 1,20 экв.), ДМФА (5,00 мл), DIEA (76,68 мг, 0,593 ммоль, 4,00 экв.), HATU (67,67 мг, 0,178 ммоль, 1,20 экв.) и промежуточное соединение **C** (60,00 мг, 0,148 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 1 часа при комнатной температуре, затем экстрагировали, используя 3 x 10 мл этилацетата. Неочищенный продукт (30 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3,5 мг (4,02%) промежуточного соединения **D** в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,43 (с, 1H), 8,40 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,01 – 7,95 (м, 1H), 7,95 – 7,86 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,44 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,38 – 7,21 (м, 2H), 6,88 – 6,73 (м, 2H), 4,60 (к, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,92 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,78 (с, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,35 (с, 9H), 1,24 – 1,12 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 576,20.

Стадия 4: Получение (2S)-6-амино-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)гексанамида

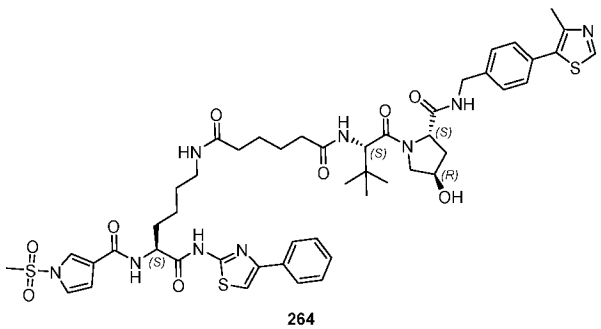


В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-N-[(5S)-5-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-5-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]карбамат (50,00 мг, 0,087 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (3,00 мл, 15,730 ммоль) и сухой HCl в 1,4-диоксане (3,00 мл, 32,912 ммоль). Перемешивали полученный раствор в течение 1 часа при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь с получением 50 мг (неочищенное) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 476.

Соединение 264. Получение N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N-[(5S)-5-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-5-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]гександиамида



*Стадия 1: Получение N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N-[(5S)-5-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-5-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]гександиамида (**соединение 264**)*



К перемешанному раствору 5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентановой кислоты (10,00 мг, 0,018 ммоль, 1,00 экв.), HATU (6,81 мг, 0,018 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (6,94 мг, 0,054 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (1,00 мл) по каплям добавляли (2S)-6-амино-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)гексанамид (8,51 мг, 0,018 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc (3 x 3 мл). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (10 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 264** (5 мг, 27,49%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,42 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,56 (т, *J* = 6,1 Гц, 1H), 8,39 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,99 – 7,93 (м, 1H), 7,93 – 7,87 (м, 2H), 7,83 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,79 – 7,72 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,47 – 7,36 (м, 6H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 6,82 – 6,76 (м, 1H), 5,15 – 5,10 (м, 1H), 4,65 – 4,56 (м, 1H), 4,53 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 4,49 – 4,38 (м, 2H), 4,34 (с, 1H), 4,30 – 4,17 (м, 1H), 3,71 – 3,60 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,05 – 3,01 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,30 – 2,20 (м, 1H), 2,15 – 2,06 (м, 1H), 2,06 – 1,98 (м, 3H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,83 – 1,73 (м, 2H), 1,50 – 1,37 (м, 7H), 1,32 – 1,25 (м, 1H), 0,92 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ =1016,20.

Таблица 20. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 264.**

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
297	N-((2S)-6-(3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пропанамидо)-1-оксо-1-((4-фенилтиазол-2-ил)амино)гексан-2-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	872,15	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) *δ* 12,43 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 3H), 7,69 – 7,63 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 – 7,27 (м, 3H), 7,25 – 7,18 (м, 1H), 6,79 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,67 – 4,55 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,43 – 3,36 (м, 4H), 3,12 – 3,02 (м, 2H), 2,94 – 2,83 (м, 1H), 2,63 – 2,55 (м, 2H), 2,55 – 2,52 (м, 2H), 2,48 – 2,42 (м, 4H), 2,25 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,06 – 1,98 (м, 1H), 1,85 – 1,74 (м, 2H), 1,53 – 1,38 (м, 3H), 1,38 – 1,30 (м, 1H).
265	(2S)-6-([1,12-дигидрокси-12-[(1-гидрокси-1-[4-гидрокси-2-[гидрокси([[4-(4-метил-1,3-тиазолидин-5-ил)циклогексил]метил]амино)метил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметилбутан-2-ил)амино]додецил]амино)-	1100,25	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,72 – 12,08 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,59 – 8,52 (м, 1H), 8,41 – 8,35 (м, 1H), 7,99 – 7,88 (м, 3H), 7,85 – 7,70 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,47 – 7,37 (м, 6H), 7,35 – 7,26 (м, 2H), 6,82 – 6,76 (м, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,63 – 4,57 (м, 1H), 4,56 – 4,51 (м, 1H), 4,47 – 4,38 (м, 2H), 4,35 (с, 1H), 4,25 – 4,17 (м, 1H), 3,71 – 3,59 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,08 – 2,99 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,15 –

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
	2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)гексанамид		2,03 (м, 1H), 2,07 – 1,97 (м, 3H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,83 – 1,75 (м, 2H), 1,49 – 1,33 (м, 8H), 1,19 (с, 12H), 0,93 (с, 9H).
266	N'-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N-[(5S)-5-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-5-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]октандиамид	1044,35	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,84 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,42 (м, 6H), 7,34 – 7,21 (м, 2H), 6,80 (м, 1H), 5,13 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,58 (м, 2H), 4,51 – 4,31 (м, 3H), 4,22 (м, 5,4 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,04 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,30 – 1,98 (м, 5H), 1,92 (м, 1H), 1,79 (с, 2H), 1,43 (с, 8H), 1,22 (м, 4H), 0,93 (с, 9H).
267	N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N-[(5S)-5-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-5-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]тетрадекандиамид	1128,35	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,42 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,56 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,97 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 7,2, 1,8 Гц, 2H), 7,83 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,48 – 7,26 (м, 8H), 6,79 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,70 – 4,49 (м, 2H), 4,49 – 4,18 (м, 4H), 3,68 – 3,62 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,03 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,33 – 2,17 (м, 1H), 2,16 – 2,04 (м, 1H), 2,05 – 1,96 (м, 3H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,79 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 1,51 – 1,35 (м, 7H), 1,23 – 1,17 (м, 17H), 0,93 (с, 9H).
268	N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N-[(5S)-5-[(1-метан-сульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-5-[(4-	1072,30	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,43 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 2H), 7,84 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,47 – 7,22 (м, 8H), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,67 – 4,49 (м, 2H), 4,50 – 4,30 (м, 3H), 4,31 – 4,16 (м, 1H), 3,66 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,04 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,30 – 2,18 (м, 1H), 2,17 – 1,97 (м, 4H), 1,96 – 1,84

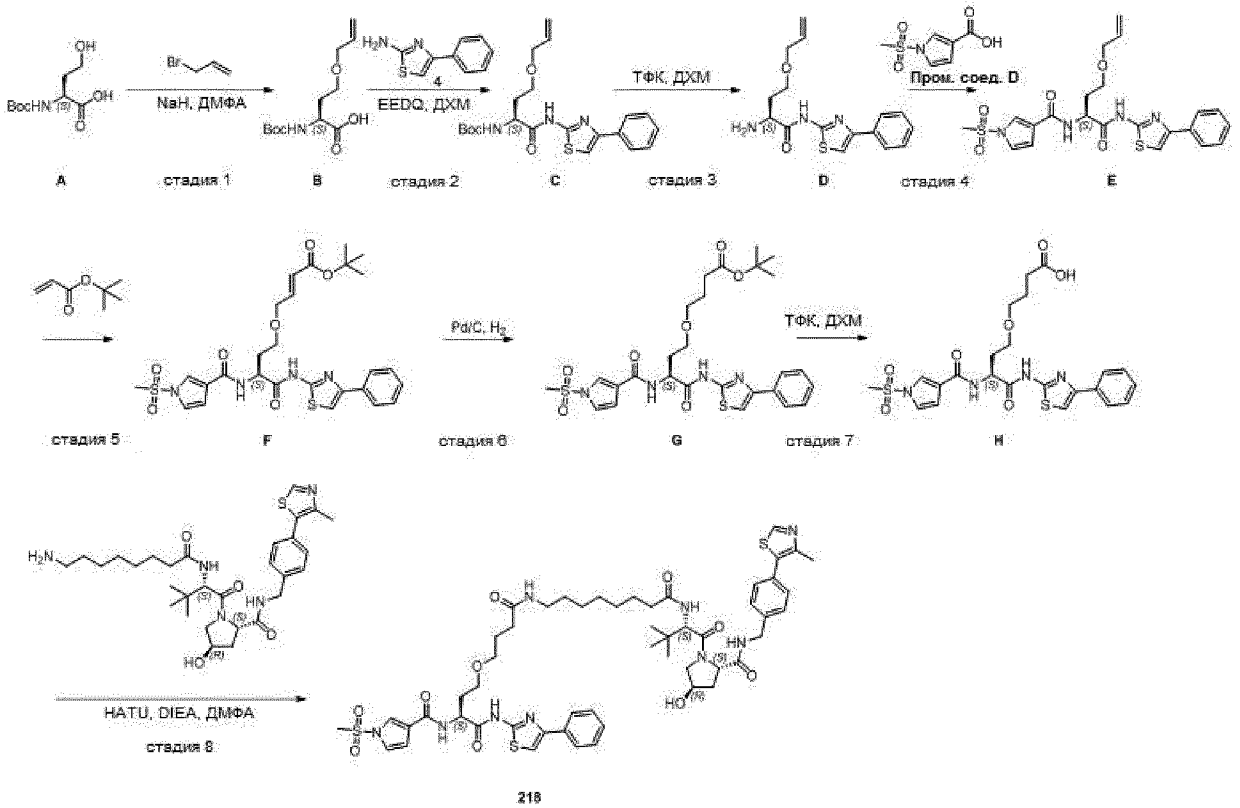
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
	фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]декандиамид		(м, 1Н), 1,83 – 1,75 (м, 2Н), 1,47 – 1,41 (м, 8Н), 1,26 – 1,11 (м, 8Н), 0,93 (с, 9Н).
269	(2S)-6-[[1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-ил]формамидо]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)гексанамид	887,45	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,43 (с, 1Н), 11,11 (с, 1Н), 8,38 (д, J = 7,1 Гц, 1Н), 7,97 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,83 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 7,70 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,47 – 7,39 (м, 3Н), 7,38 – 7,28 (м, 3Н), 6,79 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 5,12 (дд, J = 13,0, 5,3 Гц, 1Н), 4,60 (к, J = 7,2 Гц, 1Н), 4,23 (т, J = 5,8 Гц, 2Н),3,56 (с, 3Н), 3,04 (к, J = 6,2 Гц, 2Н), 2,93 – 2,84 (м, 3Н), 2,67 (т, J = 5,8 Гц, 2Н), 2,64 – 2,51(м, 2Н), 2,09 – 1,92 (м, 4Н), 1,78 (д, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,65 – 1,49 (м, 4Н), 1,43 (д, J = 6,3 Гц, 3Н), 1,32 (д, J = 7,4 Гц, 1Н).
284	(2S)-6-([2-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамидо)метил]циклопропил]формамидо)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)гексанамид	887,10	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (шс, 1Н), 11,27 - 10,96 (м, 1Н), 8,40 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 8,09 - 8,00 (м, 1Н), 8,00 - 7,85 (м, 4Н), 7,84 - 7,975(м, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,52 - 7,37 (м, 4Н), 7,37 - 7,27 (м, 2Н), 6,79 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1Н), 5,12 (дд, J = 12,8, 5,3 Гц, 1Н), 4,77 (с, 2Н), 4,66 - 4,54 (м, 1Н), 3,57 (с, 3Н), 3,27 - 3,22 (м, 2Н), 3,18 - 2,93 (м, 3Н), 2,92 - 2,80 (м, 1Н), 2,67 - 2,55 (м, 1Н), 2,07 - 1,98 (м, 1Н), 1,86 - 1,70 (м, 2Н), 1,70 - 1,58 (м, 1Н), 1,54 - 1,37 (м, 3Н), 1,37 - 1,22 (м, 2Н), 0,92 - 0,75 (м, 2Н).
288	(2S)-6-[3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этокси)этокси]пропанамидо]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)гексанамид	892,25	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,42 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,38 (д, J = 7,1 Гц, 1Н), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,95 – 7,87 (м, 2Н), 7,86 – 7,76 (м, 2Н), 7,63 (с, 1Н), 7,52 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,49 – 7,39 (м, 3Н), 7,37 – 7,27 (м, 2Н), 6,82– 6,76 (м, 1Н), 5,13– 5,04 (м, 1Н), 4,64– 4,53 (м, 1Н), 4,33 (дд, J = 5,5, 3,7 Гц, 2Н), 3,88 – 3,72 (м, 2Н), 3,68 – 3,53 (м, 7Н), 3,48 (дд, J = 5,9, 3,6 Гц, 2Н), 3,05 (д, J = 5,8 Гц, 2Н), 2,89– 2,79 (м, 1Н), 2,67 – 2,55 (м, 2Н), 2,28 (т, J = 6,5 Гц, 2Н), 2,13 – 1,96 (м, 1Н), 1,79 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 1,38 (д, J = 31,2 Гц, 4Н).
289	8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-	874,25	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,43 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,38 (д, J = 7,1 Гц, 1Н), 7,97 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,86 (м, 2Н), 7,83 – 7,77 (м, 1Н), 7,75 (т,

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
	ил]окси]-N-[(5S)-5-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-5-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]октанамид		J = 5,7 Гц, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,49 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,43 (тд, J = 6,8, 6,0, 2,0 Гц, 3Н), 7,36 – 7,31 (м, 1Н), 7,30 (дд, J = 3,3, 2,2 Гц, 1Н), 6,79 (дд, J = 3,2, 1,6 Гц, 1Н), 5,08 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1Н), 4,60 (к, J = 7,2 Гц, 1Н), 4,17 (т, J = 6,5 Гц, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 3,04 (к, J = 6,2 Гц, 2Н), 2,95 – 2,81 (м, 1Н), 2,63 – 2,51 (м, 2Н), 2,02 (qd, J = 5,7, 5,2, 2,8 Гц, 3Н), 1,75 (дк, J = 28,6, 7,0, 6,6 Гц, 4Н), 1,44 (тк, J = 15,2, 7,6 Гц, 7Н), 1,33 – 1,19 (м, 5Н).
290	7-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]-N-[(5S)-5-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-5-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]гептанамид	860,45	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,42 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,38 (д, J = 7,1 Гц, 1Н), 8,02 – 7,95 (м, 1Н), 7,95 – 7,86 (м, 2Н), 7,85 – 7,79 (м, 1Н), 7,79 – 7,70 (м, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,49 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,44 (ддд, J = 7,8, 5,1, 3,0 Гц, 3Н), 7,38 – 7,32 (м, 1Н), 7,30 (дд, J = 3,3, 2,2 Гц, 1Н), 6,80 (дд, J = 3,2, 1,6 Гц, 1Н), 5,08 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1Н), 4,61 (к, J = 7,2 Гц, 1Н), 4,17 (т, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 3,05 (д, J = 5,9 Гц, 2Н), 2,96 – 2,79 (м, 1Н), 2,58 (д, J = 19,6 Гц, 2Н), 2,11 – 1,95 (м, 3Н), 1,88 – 1,63 (м, 4Н), 1,57 – 1,35 (м, 7Н), 1,30 (т, J = 7,1 Гц, 3Н).
291	(2S)-6-[3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этокси)этокси]пропанамидо]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)гексанамид	892,15	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,44 (с, 1Н), 11,12 (с, 1Н), 8,39 (д, J = 7,0 Гц, 1Н), 7,98 (т, J = 1,9 Гц, 1Н), 7,93 – 7,88 (м, 2Н), 7,86 – 7,77 (м, 2Н), 7,63 (с, 1Н), 7,45 – 7,29 (м, 6Н), 6,79 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 5,12 (дд, J = 12,9, 5,3 Гц, 1Н), 4,68 – 4,52 (м, 1Н), 4,33 – 4,22 (м, 2Н), 3,82 – 3,70 (м, 2Н), 3,61 – 3,48 (м, 10Н), 3,12 – 2,97 (м, 2Н), 2,95 – 2,79 (м, 1Н), 2,77 – 2,58 (м, 1Н), 2,29 (т, J = 6,4 Гц, 2Н), 2,15 – 1,97 (м, 1Н), 1,89 – 1,68 (м, 2Н), 1,53 – 1,36 (м, 4Н).
292	(2S)-6-[3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этокси)этокси]пропанамидо]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-	891,15	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,44 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,39 (д, J = 7,1 Гц, 1Н), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,95 – 7,87 (м, 2Н), 7,82 (т, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,67 – 7,52 (м, 2Н), 7,44 (дд, J = 8,3, 6,7 Гц, 2Н), 7,38 – 7,26 (м, 2Н), 7,13 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,03 (д, J = 7,0 Гц, 1Н), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 6,63 – 6,57 (м, 1Н), 5,06 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1Н), 4,61 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 3,73 – 3,50 (м, 10Н), 3,50 – 3,43 (м,

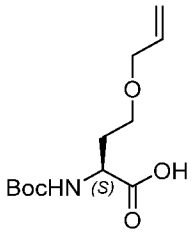
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
	ил)гексанамид		4H), 3,09 – 3,01 (м, 2H), 2,91 – 2,79 (м, 1H), 2,64 – 2,58 (м, 1H), 2,28 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,07 – 1,97 (м, 1H), 1,82 – 1,76 (м, 2H), 1,46 – 1,40 (м, 3H), 1,38 – 1,32 (м, 1H).
293	N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]амино]этил)-1-[4-[3-(2-[2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид	818,20	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,43 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,39 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,97 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 3H), 7,80 (дд, J = 8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,6, 6,9 Гц, 3H), 7,36 – 7,31 (м, 1H), 7,29 (дд, J = 3,3, 2,3 Гц, 1H), 6,79 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,08 (дд, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,61 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,18 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,06 (к, J = 6,4 Гц, 2H), 2,88 (ддд, J = 16,6, 13,6, 5,3 Гц, 1H), 2,64 – 2,55 (м, 1H), 2,27 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,07 – 1,88 (м, 3H), 1,87 – 1,69 (м, 2H), 1,44 (д, J = 5,5 Гц, 3H), 1,34 (т, J = 9,4 Гц, 1H).
294	(2S)-6-(3-[6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3- диоксоизоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]пропанамидо)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)гексанамид	884,30	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,46 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,41 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 7,69 – 7,58 (м, 2H), 7,43 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 – 7,27 (м, 2H), 6,85 – 6,74 (м, 2H), 6,62– 6,58 (м, 1H), 5,06– 5,00 (м, 1H), 4,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,06 (с, 4H), 3,60 (с, 1H), 3,06 (с, 2H), 2,92 – 2,82 (м, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,05 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,80 (с, 2H), 1,44 (с, 4H).
295	(2S)-6-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентанамидо)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)гексанамид	832,20	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,43 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,39 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,85 (м, 2H), 7,85 – 7,75 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,52 – 7,38 (м, 4H), 7,38 – 7,26 (м, 2H), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,08 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,61 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,23 – 4,13 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,06 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,65 – 2,52 (м, 2H), 2,19 – 1,98 (м, 3H), 1,83 – 1,65 (м, 6H), 1,44 (с, 4H).
296	11-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]-N-[(5S)-5-[(1-	915,20	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,42 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,37 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,97 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 2H), 7,74 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,60 – 7,53 (м, 1H), 7,47 – 7,38 (м, 2H),

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
	метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-5-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пентил]ундеканамид		7,36 – 7,26 (м, 2H), 7,07 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,79 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 6,55 – 6,49 (м, 1H), 5,05 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,65 – 4,55 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,30 – 3,22 (м, 2H), 3,07 – 3,01 (м, 2H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,63 – 2,50 (м, 1H), 2,07 – 1,96 (м, 3H), 1,82 – 1,75 (м, 2H), 1,59 – 1,51 (м, 2H), 1,45 – 1,41 (м, 5H),1,26 – 1,18 (м, 14H).

Соединение 218. Получение (2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-(8-[4-[(3S)-3-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-3-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пропокси]бутанамидо]октанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида



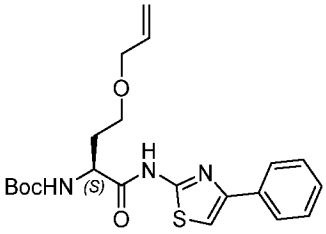
*Стадия 1: Получение (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(проп-2-ен-1-илокси)бутановой кислоты (промежуточное соединение **B**)*



B

К перемешанному раствору (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-гидроксибутановой кислоты (3,00 г, 13,684 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (2,00 мл) по каплям добавляли NaH (0,66 г, 0,027 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °C. К полученной выше смеси по каплям добавляли аллилбромид (1,99 г, 0,016 ммоль, 1,20 экв.) в течение 1 часа при 0 °C. Перемешивали полученную смесь еще 2 часа при 0 °C. Гасили реакцию, используя 40 мл воды при 0 °C. Промывали водный слой EtOAc (30 мл x 3) и затем подкисляли до pH ~ 3 при 0 °C. Затем экстрагировали водную фракцию EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили сульфатом натрия. После удаления органического растворителя очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью ДХМ/MeOH/AcOH (20/1/0,2) с получением промежуточного соединения **3** (3,1 г, 87,37%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 260.

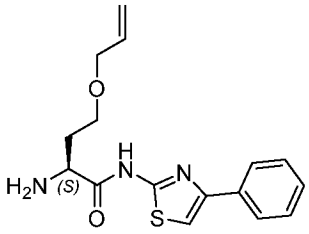
*Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[(1S)-1-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]-3-(проп-2-ен-1-илокси)пропил]карбамата (промежуточное соединение **C**)*



C

К перемешанному раствору промежуточного соединения **B** (1103,48 мг, 4,256 ммоль, 1,50 экв.) и этил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин-1-карбоксилата (841,89 мг, 3,404 ммоль, 1,20 экв.) в ДХМ (70,00 мл) добавляли фентиазамин (500,00 мг, 2,837 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Растворяли остаток в EtOAc (50 мл) и промывали водой 3 x 20 мл. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (1:1), с получением промежуточного соединения **C** (800 мг, 67,54%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 418.

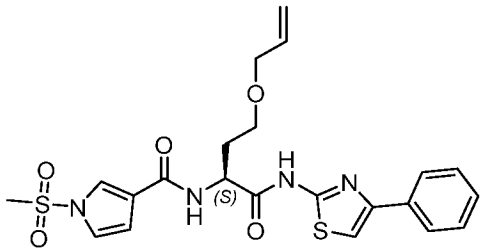
*Стадия 3: Получение (2S)-2-амино-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-4-(проп-2-ен-1-илокси)бутанамида (промежуточное соединение **D**)*



D

К перемешанному раствору промежуточного соединения **C** (400,00 мг, 0,958 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФК (1,00 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом с получением соединения промежуточного соединения **D** (400 мг, неочищенное) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 318.

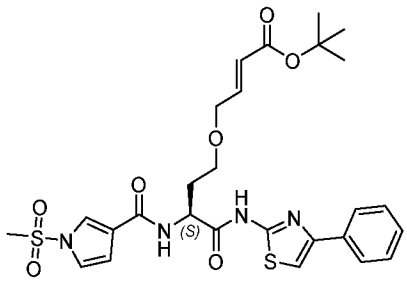
*Стадия 4: Получение (2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-4-(проп-2-ен-1-илокси)бутанамида (промежуточное соединение **E**)*



E

К перемешанному раствору 1-(1-метансульфонилпиррол-3-ил)этанона (141,55 мг, 0,756 ммоль, 1,20 экв.), HATU (287,50 мг, 0,756 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (244,31 мг, 1,890 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (10,00 мл) по каплям добавляли промежуточное соединение **D** (200,00 мг, 0,630 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 4 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (1:1), с получением промежуточного соединения **E** (100 мг, 35,73%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 489.

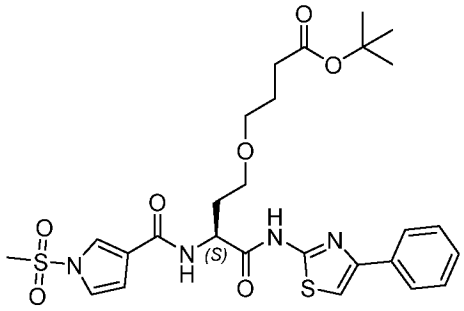
*Стадия 5: Получение 4-[(3S)-3-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-3-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пропокси]бут-2-еноата (промежуточное соединение **F**)*



F

К перемешанному раствору промежуточного соединения **E** (110,00 мг, 0,225 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпроп-2-еноата (288,57 мг, 2,251 ммоль, 10,00 экв.) в ДХМ (30,00 мл) добавляли [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]дихлор[[2-(пропан-2-илокси)фенил]метилиден]рутений (14,11 мг, 0,023 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение ночи при 40 °C в атмосфере азота, затем концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (1:1), с получением промежуточного соединения **F** (80 мг, 60,36%). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 589.

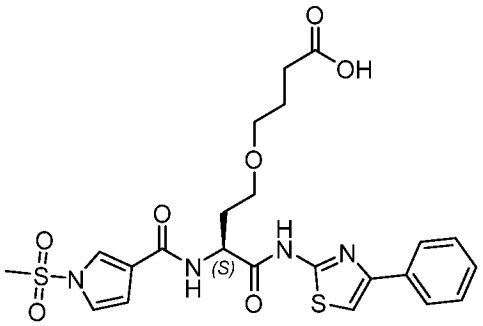
*Стадия 6: Получение трет-бутил-4-[(3S)-3-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-3-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пропокси]бутаноата (промежуточное соединение **G**)*



G

К перемешанному раствору промежуточного соединения **F** (80,00 мг, 0,136 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (6,00 мл) добавляли 10% Pd/C (43,39 мг, 0,408 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Фильтровали смесь и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения **G** (70 мг, 87,20%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 591.

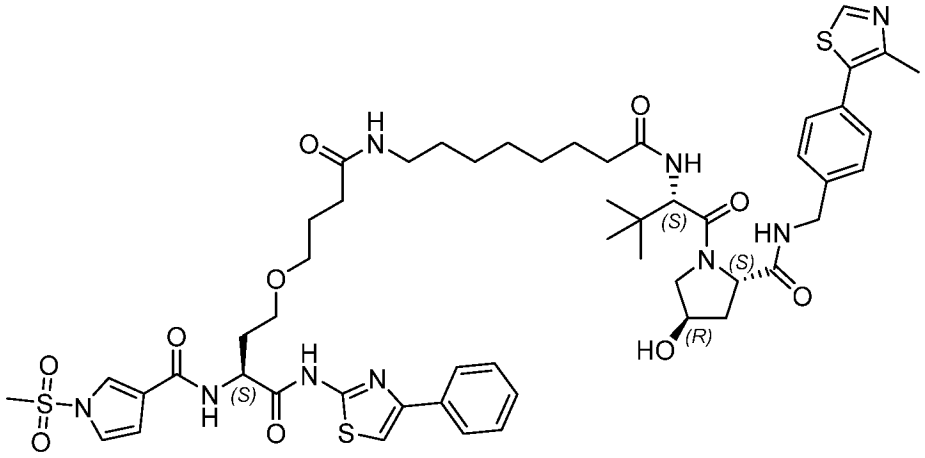
*Стадия 7: Получение 4-[(3S)-3-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-3-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пропокси]бутановой кислоты (промежуточное соединение **H**)*



H

К перемешанному раствору промежуточного соединения **G** (70,00 мг, 0,119 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,20 мл) по каплям добавляли ТФК (0,40 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа, затем концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения **H** (50 мг, 78,93%) в виде черного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 535.

*Стадия 8: Получение (2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-(8-[4-[(3S)-3-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-3-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пропокси]бутанамидо]октанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (**соединение 218**)*



218

К перемешанному раствору *промежуточного соединения **H*** (9,00 мг, 0,017 ммоль, 1,00 экв.) и HATU (6,40 мг, 0,017 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,50 мл) добавляли DIEA (6,53 мг, 0,051 ммоль, 3,00 экв.) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-(8-аминооктанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (9,63 мг, 0,017 ммоль, 1,00 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь напрямую очищали методом ВЭЖХ с получением *соединения* **218** (1,8 мг) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,56 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,98 - 7,93 (м, 1H), 7,93 - 7,87 (м, 2H), 7,85 - 7,79 (м, 1H), 7,68 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,46 - 7,36 (м, 6H), 7,35 - 7,28 (м, 2H), 6,7 - 6,75 (м, 1H), 5,12 (д, *J* =

3,5 Гц, 1H), 4,74 - 4,64 (м, 1H), 4,54 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 4,47 - 4,38 (м, 2H), 4,37 - 4,31 (м, 1H), 4,27 - 4,17 (м, 1H), 3,70 - 3,60 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,53 - 3,41 (м, 3H), 2,99 (к, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,28 - 2,18 (м, 1H), 2,13 - 1,95 (м, 6H), 1,94 - 1,85 (м, 1H), 1,72 - 1,63 (м, 2H), 1,52 - 1,38 (м, 2H), 1,38 - 1,28 (м, 2H), 1,26 - 1,12 (м, 7H), 0,93 (с, 9H). ЖХМС $[M+H]^+$ = 1088,15.

Таблица 21. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 218.**

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
219	(2S)-4-[4-[4-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперазин-1-ил]-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	903,45	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,42 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,45 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,00 – 7,85 (м, 4H), 7,63 (с, 1H), 7,53 – 7,27 (м, 6H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,76 – 4,68 (м, 1H),4,61 – 4,00 (м, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,46 – 3,38 (м, 3H),3,40 – 3,37 (м, 6H), 2,93 – 2,85 (м, 2H), 2,62 – 2,54 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,16 – 1,92 (м, 4H), 1,70 (д, J = 6,9 Гц, 2H).
220	N-((2S)-4-(4-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутокси)-1-оксо-1-((4-фенилтиазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамида формиат	956,15	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,43 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,97 – 7,86 (м, 3H), 7,63 (с, 2H), 7,51 – 7,21 (м, 6H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,78 (с, 1H), 3,57 (с, 4H), 3,50 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,40 (с, 4H), 3,10 (д, J = 31,6 Гц, 1H), 2,89 (тд, J = 16,0, 14,4, 5,7 Гц, 2H), 2,70 – 2,54 (м, 3H), 2,47 – 2,539 (м, 3H), 2,35 – 2,23 (м, 2H), 2,19 – 1,92 (м, 5H), 1,68 (д, J = 7,8 Гц, 5H), 0,98 (с, 2H).
221	(2S)-4-[4-[3-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил)азетидин-1-ил]-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	928,25	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,43 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 8,46 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,02 – 7,85 (м, 3H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,54 – 7,39 (м, 3H), 7,38 – 7,26 (м, 3H), 6,79 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,71 (м, 1H), 4,20 (м, 3H), 3,93 (м, 2H), 3,74 – 3,63 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,55 – 3,46 (м, 4H), 3,31 (с, 4H), 3,12 (м, 4H), 2,98 – 2,81 (м, 1H), 2,77 – 2,55 (м, 2H), 2,32 – 2,24 (м, 1H), 2,05 (м, 5H), 1,67 (т, J = 6,9 Гц, 2H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
249	(2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-[2-[2-(2-[4-[(3S)-3-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-3-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пропокси]бутанамидо]этокси)этокси]ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	1092,50	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,40 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 2H), 7,81 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,46 – 7,39 (м, 3H), 7,38 (с, 3H), 7,32 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,77 (дд, J = 3,3, 2,0 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,73 – 4,62 (м, 1H), 4,58 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,44 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 4,41 - 4,33 (м, 2H), 4,31 - 4,22 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,70 – 3,55 (м, 8H), 3,55 – 3,50 (м, 2H), 3,47 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,40 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,37 - 3,35 (м, 1H), 3,28 - 3,25 (м, 1H), 3,24 - 3,17 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,15 - 2,07 (м, 4H), 2,04 - 1,94 (м, 1H), 1,94 - 1,86 (м, 1H), 1,73 - 1,64 (м, 2H), 0,94 (с, 9H).
250	(2R,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-(2-[2-[2-(2-[4-[(3S)-3-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-3-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пропокси]бутанамидо]этокси)этокси]этокси]ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	1136,15	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,97 (шс, 1H), 8,59 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,97 - 7,93 (м, 1H), 7,92 - 7,87 (м, 2H), 7,79 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,47 - 7,36 (м, 6H), 7,35 - 7,27 (м, 2H), 6,7 - 6,76 (м, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,73 - 4,63 (м, 1H), 4,56 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,39 (м, 3H), 4,38 - 4,32 (м, 2H), 4,30 - 4,19 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,69 - 3,45 (м, 17H), 3,19 - 3,10 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,14 - 2,04 (м, 4H), 2,03 - 1,96 (м, 1H), 1,93 - 1,85 (м, 1H), 1,72 - 1,63 (м, 2H), 0,94 (с, 9H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
251	(2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-(6-[4-[(3S)-3-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-3-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]пропокси]бутанамидо]гексанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	1060,55	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,42 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,00 – 7,79 (м, 4H), 7,74 (т, 1H) 7,61 (с, 1H), 7,49 – 7,26 (м, 8H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,13 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,70 (к, J = 7,5, 6,6 Гц, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,47 – 4,39 (м, 2H), 4,36 (с, 1H), 4,21 (дд, 1H), 3,66 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,49 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,44 – 3,36 (м, 2H), 2,99 (к, J = 6,6 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,26 – 2,18 (м, 1H), 2,12 – 2,04 (м, 6H), 1,94 – 1,86 (м, 1H), 1,69 (к, J = 6,9 Гц, 2H), 1,49 – 1,41 (м, 2H), 1,37 – 1,29 (м, 2H), 1,24 – 1,16 (м, 2H), 0,92 (с, 9H).
252	(2S)-4-[3-[(2-[[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3- диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамидо)этил](метил)амино]этил)карбамоил]пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид; соль с муравьиной кислотой	948,10	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,42 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,96 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 3H), 7,80 (дд, *J* = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H), 7,52 – 7,36 (м, 4H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 6,78 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,13 (дд, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,69 (к, *J* = 7,0, 5,3 Гц, 1H), 3,57 (с, 4H), 3,21 (т, *J* = 6,1 Гц, 3H), 3,12 (к, *J* = 6,4 Гц, 3H), 2,99 – 2,90 (м, 2H), 2,66 – 2,54 (м, 2H), 2,48 – 2,30 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 2,06 (к, *J* = 9,3, 8,4 Гц, 5H), 1,67 (п, *J* = 6,8 Гц, 2H).
253	(2S)-4-(3-[[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этансульфонил)этил]карбамоил]пропокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	925,10	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,07 – 7,99 (м, 1H), 7,98 – 7,93 (м, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 2H), 7,66 – 7,57 (м, 2H), 7,47 – 7,38 (м, 2H), 7,36 – 7,25 (м, 2H), 7,18 – 7,12 (м, 1H), 7,11 – 7,05 (м, 1H), 6,87 – 6,80 (м, 1H), 6,80 – 6,75 (м, 1H), 5,10 – 5,01 (м, 1H), 4,74 – 4,64 (м, 1H), 3,81 – 3,71 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,53 – 3,40 (м, 6H), 3,40 – 3,33 (м, 2H), 3,33 – 3,27 (м, 2H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,64 – 2,50 (м, 2H), 2,16 – 1,86 (м, 5H), 1,74 – 1,62 (м, 2H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
254	(2S)-4-[4-[4-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пентил)пиперазин-1-ил]-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	945,25	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,42 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,45 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,99 – 7,80 (м, 4H), 7,64 (с, 1H), 7,48 – 7,39 (м, 3H), 7,38 – 7,28 (м, 3H), 6,78 (м, 1H), 5,12 (дд, J = 12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,73 (к, J = 7,2, 6,2 Гц, 1H), 4,18 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,54 – 3,47 (м, 3H), 3,43 (м, 4H), 3,02 – 2,80 (м, 3H), 2,78 – 2,54 (м, 4H), 2,42 – 2,21 (м, 3H), 2,17 – 1,91 (м, 4H), 1,84 – 1,52 (м, 6H), 1,44 (с, 2H), 1,26 (д, J = 7,7 Гц, 1H).
255	(2S)-4-[4-[4-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пропил) пиперазин-1-ил]-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	917,45	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,95 (т, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,93 – 7,87 (м, 2H), 7,83 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,48 – 7,38 (м, 3H), 7,37 – 7,28 (м, 3H), 6,77 (дд, *J* = 3,4, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,74 – 4,68 (м, 1H), 4,20 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,50 (д, *J* = 6,1 Гц, 3H), 3,25 – 3,17 (м, 4H), 2,87 (д, *J* = 13,8 Гц, 2H), 2,64 – 2,53 (м, 2H), 2,40 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,29 (к, *J* = 7,3, 5,6 Гц, 6H), 2,12 – 1,97 (м, 3H), 1,91 – 1,85 (м, 2H), 1,71 – 1,63 (м, 2H).
256	(2S)-4-[4-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]азетидин-1-ил)-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	846,30	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,99 – 7,93 (м, 1H), 7,92 – 7,87 (м, 2H), 7,87 – 7,82 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,46 – 7,38 (м, 2H), 7,35 – 7,25 (м, 4H), 6,82 – 6,72 (м, 1H), 5,26 – 5,09 (м, 2H), 4,76 – 4,66 (м, 1H), 4,62 – 4,51 (м, 1H), 4,37 – 4,26 (м, 1H), 4,14 – 4,06 (м, 1H), 3,84 – 3,75 (м, 1H), 3,61 – 3,55 (м, 3H), 3,53 – 3,46 (м, 2H), 3,44 – 3,37 (м, 2H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,69 – 2,54 (м, 2H), 2,14 – 1,94 (м, 5H), 1,73 – 1,60 (м, 2H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
257	((2S)-4-[4-[4-(4-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]бутил)пиперидин-1-ил]-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид; соль с муравьиной кислотой	998,20	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,98 – 7,94 (м, 1H), 7,94 – 7,88 (м, 2H), 7,70 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,24 (м, 4H), 6,82 – 6,74 (м, 1H), 5,16 – 5,02 (м, 1H), 4,79 – 4,66 (м, 1H), 4,45 – 4,29 (м, 1H), 3,84 – 3,71 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,55 – 3,45 (м, 4H), 3,44 – 3,38 (м, 2H), 2,98 – 2,81 (м, 2H), 2,75 – 2,59 (м, 3H), 2,59 – 2,54 (м, 1H), 2,42 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 2,34 – 2,23 (м, 3H), 2,15 – 1,92 (м, 4H), 1,74 – 1,34 (м, 8H), 1,34 – 1,12 (м, 5H), 1,05 – 0,77 (м, 3H).
258	(2S)-4-(3-[[2-(2-[2-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамидо)этокси]этокси]этокси)этил]карбамоил]пропокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	1023,50	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,40 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,00 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,95 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,92 – 7,87 (м, 2H), 7,84 – 7,75 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,49 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,46 – 7,37 (м, 3H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 6,77 (дд, *J* = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,11 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,72 – 4,66 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,53 – 3,42 (м, 12H),3,40 – 3,38 (м, 1H), 3,38 – 3,34 (м, 2H), 3,32 – 3,31 (м, 3H), 3,16 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,93 – 2,86 (м, 1H), 2,69 – 2,53 (м, 2H), 2,13 – 1,95 (м, 5H), 1,68 (п, *J* = 6,9 Гц, 2H).
259	(2S)-4-[4-[3-([[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]метил)азетидин-1-ил]-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	860,40	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) *δ* 12,42 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,43 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,97 – 7,89 (м, 3H), 7,86 – 7,78 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,49 – 7,41 (м, 4H), 7,34 – 7,27 (м, 2H), 6,76 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 5,18 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,71 (к, J = 7,2, 6,7 Гц, 1H), 4,32 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 4,19 (к, J = 8,1 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 12,3, 7,1 Гц, 2H), 3,68 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,54 – 3,46 (м, 2H), 3,44 – 3,36 (м, 2H), 3,03 (с, 1H), 2,86 – 2,78 (м, 1H), 2,59 (д, J = 19,9 Гц, 2H), 2,04 (д, J = 9,1 Гц, 5H), 1,67 – 1,59 (м, 2H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
260	(2S)-4-[4-[3-([[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]метил)азетидин-1-ил]-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	860,40	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,42 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,43 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,76 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 7,48 – 7,40 (м, 3H), 7,36 – 7,28 (м, 3H), 6,77 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 5,12 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,71 (к, J = 7,2, 6,7 Гц, 1H), 4,31 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 4,19 (к, J = 8,1 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 12,3, 7,1 Гц, 2H), 3,65 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,54 – 3,46 (м, 2H), 3,44 – 3,36 (м, 2H), 3,01 – 2,93 (с, 1H), 2,89 – 2,81 (м, 1H), 2,59 (д, J = 19,9 Гц, 2H), 2,06 (д, J = 9,1 Гц, 5H), 1,73 – 1,60 (м, 2H).
261	(2S)-4-(3-[[2-([3-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3- диоксоизоиндол-5-ил]окси]этокси)метил]фенил]метокси)этил]карбамоил]пропокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	998,15	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,42 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,96 (т, *J* = 2,2, Гц, 1H), 7,93 – 7,80 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 7,49 – 7,26 (м, 8H), 7,23 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 6,78 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,69 (к, *J* = 7,1, 5,8 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,36 (т, *J* = 4,4 Гц, 2H), 3,81 (т, *J* = 4,4 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,48 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,40 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H),3,33 – 3,30 (м, 1H),3,28 – 3,24 (м, 1H), 3,23 (д, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,97 – 2,82 (м, 1H), 2,60 (д, *J* = 19,2 Гц, 2H), 2,13 – 2,90 (м, 5H), 1,68 (п, *J* = 6,9 Гц, 2H).
262	(2S)-4-[4-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3- диоксоизоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	914,15	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,42 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,44 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,96 (к, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,83 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,63 (д, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,46 – 7,39 (м, 2H), 7,37 – 7,23 (м, 4H), 6,78 (т, *J* = 3,1, Гц, 1H), 5,13 (дд, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,97 (т, *J* = 12,2 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 3,58 (д, *J* = 1,5 Гц, 3H), 3,51 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,31 (с, 2H), 3,22 – 3,18 (м, 1H), 2,97 – 2,81 (м, 1H), 2,69 – 2,58 (м, 2H), 2,45 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,29 (к, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,05 (д, *J* = 15,1 Гц, 3H), 1,91 – 1,76 (м, 2H), 1,67 (с, 2H), 1,60 – 1,38 (м, 4H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
263	(2S)-4-[4-(4-[5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пент-4-ин-1-ил]пиперазин-1-ил)-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид; соль с муравьиной кислотой	925,15	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (с, 1Н), 11,13 (с, 1Н), 8,43 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,98 – 7,93 (м, 1Н), 7,93 – 7,81 (м, 5Н), 7,62 (с, 1Н), 7,47 – 7,38 (м, 2Н), 7,36 – 7,27 (м, 2Н), 6,80 – 6,75 (м, 1Н), 5,20 – 5,11 (м, 1Н), 4,76 – 4,66 (м, 1Н), 3,57 (с, 3Н), 3,54 – 3,46 (м, 2Н), 3,44 – 3,34 (м, 6Н), 2,96 – 2,82 (м, 1Н), 2,72 – 2,53 (м, 2Н), 2,51 (с, 1Н), 2,39 (т, *J* = 7,0 Гц, 2Н), 2,34 – 2,24 (м, 6Н), 2,16 – 1,88 (м, 4Н), 1,77 – 1,61 (м, 4Н)
270	(2S)-4-[3-([2-[3-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этокси)фенокси]этил]карбамоил)пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	969,30	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) *δ* 12,39 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,45 (д, J = 7,1 Гц, 1Н), 8,05 – 7,94 (м, 2Н), 7,94 – 7,85 (м, 2Н), 7,62 (с, 1Н), 7,60 (дд, J = 8,6, 7,1 Гц, 1Н), 7,43 (т, J = 7,6 Гц, 2Н), 7,38 – 7,27 (м, 2Н), 7,23 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,16 (дд, J = 8,9, 7,5 Гц, 1Н), 7,06 (д, J = 7,0 Гц, 1Н), 6,82 – 6,71 (м, 2Н), 6,52 (д, J = 8,7 Гц, 3Н), 5,06 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1Н), 4,69 (тд, J = 8,1, 7,3, 5,1 Гц, 1Н), 4,15 (т, J = 5,4 Гц, 2Н), 3,94 (т, J = 5,7 Гц, 2Н), 3,70 (к, J = 5,7 Гц, 2Н), 3,54 – 3,40 (м, 8Н), 2,88 (ддд, J = 17,2, 13,9, 5,3 Гц, 1Н), 2,64 – 2,52 (м, 2Н), 2,14-1,94 (м, 6Н),1,70 (п, J = 6,8 Гц, 2Н).
271	(2S)-4-[3-([5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пент-4-ин-1-ил]карбамоил)пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	856,40	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1Н), 11,13 (с, 1Н), 8,43 (д, *J* = 7,3 Гц, 1Н), 7,95 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,93 – 7,86 (м, 3Н), 7,84 (д, *J* = 7,2 Гц, 3Н), 7,62 (с, 1Н), 7,42 (дд, *J* = 8,4, 6,9 Гц, 2Н), 7,35 – 7,27 (м, 2Н), 6,78 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 5,15 (дд, *J* = 12,7, 5,4 Гц, 1Н), 4,69 (к, *J* = 7,2, 6,1 Гц, 1Н), 3,57 (с, 3Н), 3,49 (т, *J* = 6,5 Гц, 2Н), 3,37 (с, 1Н), 3,30 (с, 2Н), 3,18 (к, *J* = 6,5 Гц, 2Н), 2,92– 2,88(м, 1Н), 2,60 (д, *J* = 19,1 Гц, 2Н), 2,54 (с, 1Н), 2,15 – 1,95 (м, 5Н), 1,75 – 1,63 (м, 4Н).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
272	(2S)-4-[3-([5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]карбамоил)пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	856,05	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,40 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,95 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,92 – 7,87 (м, 2H), 7,85 (тд, *J* = 5,7, 2,3 Гц, 2H), 7,82 – 7,79 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 6,78 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,14 (дд, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,74 – 4,64 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,49 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,38 (д, *J* = 9,3 Гц, 2H), 3,33 – 3,27 (м, 2H), 3,30 (д, *J* = 3,3 Гц, 0H), 3,21 (к, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,95 – 2,82 (м, 1H), 2,61 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 2,57 (с, 1H), 2,54 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 2,14 – 1,94 (м, 5H), 1,76 – 1,65 (м, 4H).
273	(2S)-4-(3-[[2-(2-[2-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамидо)этокси]этокси]этокси)этил]карбамоил]пропокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	1023,55	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,24 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,95 (т, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,92 – 7,83 (м, 3H), 7,78 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,48 – 7,39 (м, 3H), 7,37 (дд, *J* = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,35 – 7,28 (м, 2H), 6,77 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (дд, *J* = 12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,73 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,53 – 3,38 (м, 12H), 3,36 – 3,31 (м, 3H), 3,29 – 3,27 (м, 3H), 3,17 (к, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,93 – 2,83 (м, 1H), 2,69 – 2,54 (м, 2H), 2,21 – 1,89 (м, 6H), 1,68 (п, *J* = 6,8 Гц, 2H).
274	(2S)-4-[3-[(2-[2-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамидо)этокси]этокси]этил)карбамоил]пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	979,10	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,15 (с, 1H), 8,44 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,25 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), δ 7,95 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,92 – 7,87 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,82 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,48 – 7,40 (м, 3H), 7,38 (дд, *J* = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,36 – 7,32 (м, 1H), 7,31 (дд, *J* = 3,3, 2,2 Гц, 1H), 6,79 (дд, *J* = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,11 (дд, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,70 (д, *J* = 14,5 Гц, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,50 – 3,46 (м, 6H), 3,46 – 3,38 (м, 2H), 3,38 – 3,31 (м, 3H), 3,29 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 3,18 (к, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,66 – 2,57 (м, 2H), 2,12 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,09 – 1,90 (м, 3H), 1,68 (п, *J* = 6,8 Гц, 2H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
275	(2S)-4-(3-[[4-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3- диоксоизоиндол-4-ил]амино]пропансульфонил)бутил]карбамоил]пропокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	967,45	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,96 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 2H), 7,78 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,55 (м, 2H), 7,43 (дд, *J* = 8,2, 6,7 Гц, 2H), 7,38 – 7,27 (м, 2H), 7,15 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,83 – 6,70 (м, 2H), 5,06 (дд, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,79 – 4,61 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,54 – 3,41 (м, 5H), 3,22 – 3,01 (м, 6H), 2,99 – 2,89 (м, 1H), 2,65 – 2,52 (м, 3H), 2,15 – 1,90 (м, 7H), 1,79 – 1,55 (м, 4H), 1,49 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H).
276	(2S)-4-[3-([2-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3- диоксоизоиндол-4-ил]амино]этил)(метил)амино]этил]карбамоил)пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид; соль с муравьиной кислотой	890,45	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,96 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,66 – 7,53 (м, 3H), 7,43 (дд, *J* = 8,3, 6,8 Гц, 2H), 7,38 – 7,28 (м, 2H), 7,05 (дд, *J* = 11,6, 7,8 Гц, 2H), 6,78 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 6,72 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 5,05 (дд, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,67 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,47 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,34 – 3,25 (м, 4H),3,17 (к, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,95 – 2,80 (м, 1H), 2,58 (дд, *J* = 11,7, 5,8 Гц, 4H), 2,43 (т, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,04 (дк, *J* = 16,5, 6,0, 4,7 Гц, 5H), 1,75 – 1,58 (м, 2H).
277	(2S)-4-[3-[(2-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]этил)карбамоил]пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	901,40	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) *δ* 12,43 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,45 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,96 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,94 – 7,86 (м, 2H), 7,73 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (м, 2H), 7,43 (дд, J = 8,2, 6,7 Гц, 2H), 7,32 (tdd, J = 8,0, 3,5, 1,8 Гц, 3H), 7,19 (дд, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,70 (к, J = 7,2, 6,3 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,49 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,41(т, 2H),3,08 (к, J = 6,6 Гц, 2H), 2,89 (т, J = 12,4 Гц, 3H), 2,65 – 2,53 (м, 2H), 2,20 – 1,92 (м, 5H), 1,71 (к, J = 6,4 Гц, 4H), 1,54 (с, 1H), 1,32 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,23 – 1,03 (м, 2H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
278	(2S)-4-(3-[[2-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-ил]окси)этил]карбамоил]пропокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-бутанамид	889,10	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,42 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,44 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,05 – 7,80 (м, 4H), 7,68 – 7,60 (м, 2H), 7,46 – 7,28 (м, 4H), 6,79 (с, 2H), 6,64 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,16 – 4,92 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,24 (т, *J* = 9,0 Гц, 2H), 3,89 – 3,80 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,53 – 3,44 (м, 2H), 3,45 – 3,37 (м, 2H), 3,35 – 3,25 (м, 2H), 3,27 – 3,16 (м, 2H), 3,02 – 2,73 (м, 1H), 2,72 – 2,56 (м, 1H), 2,30 – 1,81 (м, 6H), 1,88 – 1,54 (м, 2H).
280	(2S)-4-[3-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)карбамоил]пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	834,00	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,04 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,98 – 7,93 (м, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 2H), 7,82 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,46 – 7,38 (м, 3H), 7,37 – 7,27 (м, 3H), 6,80 – 6,74 (м, 1H), 5,16 – 5,07 (м, 1H), 4,74 – 4,64 (м, 1H), 4,21 – 4,14 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,52 – 3,42 (м, 4H), 3,45 – 3,34 (м, 2H), 2,95 – 2,82 (м, 1H), 2,64 – 2,52 (м, 2H), 2,18 – 2,10 (м, 2H), 2,09 – 1,90 (м, 3H), 1,75 – 1,64 (м, 2H).
281	(2S)-4-[3-[(8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]октил)карбамоил]пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	917,10	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,43 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 2H), 7,68 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,60 – 7,53 (м, 1H), 7,46 – 7,38 (м, 2H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 7,07 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,80 – 6,75 (м, 1H), 6,50 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 5,09 – 5,00 (м, 1H), 4,75 – 4,65 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,48 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,40 – 3,35 (м, 1H), 3,32 – 3,21 (м, 3H), 3,04 – 2,95 (м, 2H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,63 – 2,54 (м, 1H), 2,16 – 1,91 (м, 5H), 1,74 – 1,62 (м, 2H), 1,58 – 1,50 (м, 2H), 1,41 – 1,13 (м, 11H).

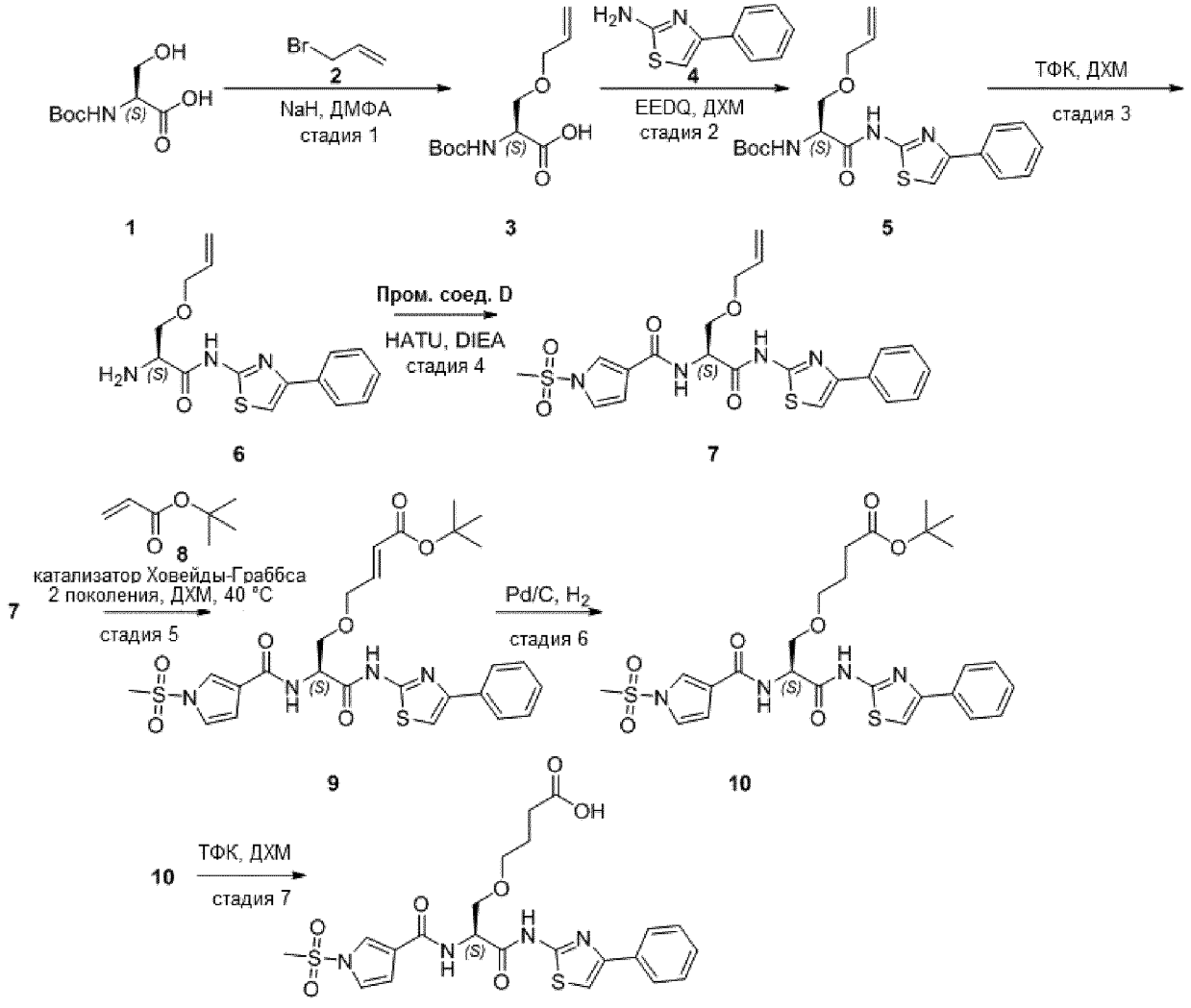
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
282	(2S)-4-[3-[(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]бутил)карбамоил]пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	861,15	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (с, 1Н), 11,05 (с, 1Н), 8,43 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,97 – 7,93 (м, 1Н), 7,92 – 7,87 (м, 2Н), 7,79 – 7,72 (м, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,55 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 7,47 – 7,38 (м, 2Н), 7,35 – 7,27 (м, 2Н), 7,12 – 7,06 (м, 1Н), 6,95 – 6,90 (м, 1Н), 6,86 – 6,80 (м, 1Н), 6,80 – 6,75 (м, 1Н), 5,09 – 4,95 (м, 1Н), 4,74 – 4,65 (м, 1Н), 3,57 (с, 3Н), 3,51 – 3,44 (м, 2Н), 3,41 – 3,34 (м, 1Н), 3,31 – 3,25 (м, 1Н), 3,18 – 3,10 (м, 2Н), 3,10 – 3,02 (м, 2Н), 2,95 – 2,80 (м, 1Н), 2,61 – 2,52 (м, 2Н), 2,14 – 1,91 (м, 5Н), 1,75 – 1,64 (м, 2Н), 1,59 – 1,42 (м, 4Н).
283	(2S)-4-[3-[(6-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]гексил)карбамоил]пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	889,10	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,42 (с, 1Н), 11,06 (с, 1Н), 8,44 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,99 – 7,95 (м, 1Н), 7,93 – 7,87 (м, 2Н), 7,70 (т, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,56 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 7,46 – 7,39 (м, 2Н), 7,36 – 7,28 (м, 2Н), 7,08 (с, 1Н), 6,96 – 6,91 (м, 1Н), 6,86 – 6,76 (м, 2Н), 5,07 – 4,99 (м, 1Н), 4,76 – 4,65 (м, 1Н), 3,58 (с, 3Н), 3,49 (т, *J* = 6,6 Гц, 2Н), 3,39 (с, 2Н), 3,18 – 3,07 (м, 2Н), 3,06 – 2,97 (м, 2Н), 2,95 – 2,79 (м, 1Н), 2,57 (д, *J* = 17,5 Гц, 1Н), 2,13 – 1,94 (м, 6Н), 1,74 – 1,63 (м, 2Н), 1,60 – 1,48 (м, 2Н), 1,42 – 1,21 (м, 6Н).
285	(2S)-4-[3-([2-[3-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этокси)фенокси]этил]карбамоил)пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	969,45	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,42 (с, 1Н), 11,07 (с, 1Н), 8,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 1Н), 8,04 – 7,94 (м, 2Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,66 – 7,54 (м, 2Н), 7,48 – 7,39 (м, 2Н), 7,37 – 7,27 (м, 3Н), 7,16 (дд, *J* = 9,0, 7,8 Гц, 1Н), 7,06 (д, *J* = 2,1 Гц, 1Н), 6,95 (дд, *J* = 8,5, 2,1 Гц, 1Н), 6,78 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 6,58 – 6,47 (м, 3Н), 5,04 (дд, *J* = 12,7, 5,4 Гц, 1Н), 4,69 (к, *J* = 7,6, 7,0 Гц, 1Н), 4,13 (т, *J* = 5,0 Гц, 2Н), 3,94 (т, *J* = 5,7 Гц, 2Н), 3,57 (с, 5Н), 3,48 (т, *J* = 6,4 Гц, 2Н), 3,40 (с, 3Н), 3,31 (с, 1Н), 2,98 – 2,76 (м, 1Н), 2,58 (д, *J* = 17,7 Гц, 2Н), 2,14 (т, *J* = 7,4 Гц, 2Н), 2,04 (дд, *J* = 21,5, 6,0 Гц, 3Н), 1,70 (п, *J* = 6,8 Гц, 2Н).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
286	(2S)-4-[3-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этил)карбамоил]пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	833,10	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (с, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,97 – 7,85 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,90 – 6,83 (м, 1H), 6,80 – 6,75 (м, 1H), 5,03 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,74 – 4,64 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,48 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,42 – 3,35 (м, 2H), 3,22 (с, 4H), 2,94 – 2,80 (м, 1H), 2,70 – 2,54 (м, 2H), 2,16 – 2,01 (м, 3H), 2,02 – 1,92 (м, 2H), 1,75 – 1,66 (м, 2H).
287	(2S)-4-[3-[(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]пентил)карбамоил]пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	875,10	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,06 (с, 1H), 8,45 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,96 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,86 (м, 2H), 7,72 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 – 7,38 (м, 2H), 7,38 – 7,27 (м, 2H), 7,14 – 7,03 (м, 1H), 6,98 – 6,91 (м, 1H), 6,88 – 6,81 (м, 1H), 6,79 – 6,74 (м, 1H), 5,12 – 4,94 (м, 1H), 4,77 – 4,62 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,54 – 3,43 (м, 2H), 3,43 – 3,35 (м, 2H), 3,19 – 3,06 (м, 2H), 3,08 – 2,96 (м, 2H), 2,96 – 2,80 (м, 1H), 2,65 – 2,53 (м, 2H), 2,14 – 2,05 (м, 3H), 2,05 – 1,93 (м, 2H), 1,78 – 1,63 (м, 2H), 1,63 – 1,48 (м, 2H), 1,48 – 1,26 (м, 4H).
183	(2S)-4-[4-[4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-ил]метил)пиперазин-1-ил]-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид; соль с муравьиной кислотой	928,15	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,00 – 7,83 (м, 3H), 7,63 (т, *J* = 4,2 Гц, 2H), 7,42 (дд, *J* = 8,3, 6,9 Гц, 2H), 7,36 – 7,23 (м, 2H), 6,84 – 6,70 (м, 2H), 6,62 (дд, *J* = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,03 (дд, *J* = 12,8, 5,5 Гц, 1H), 4,71 (дд, *J* = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 4,09 (т, *J* = 8,2 Гц, 2H), 3,64 (дд, *J* = 8,5, 5,5 Гц, 2H), 3,53 (д, *J* = 5,9 Гц, 6H), 3,45 – 3,29 (м, 6H), 2,99 – 2,88 (м, 2H), 2,67 – 2,58 (м, 2H), 2,56 (с, 1H), 2,34 – 2,28 (м, 6H), 2,16 – 1,99 (м, 3H), 1,69 (к, *J* = 6,8 Гц, 2H).

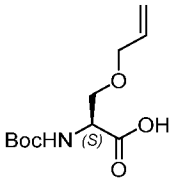
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
222	(2S)-4-[4-[7-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]пропил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид; соль с муравьиной кислотой	956,15	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,06 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,95 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,87 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,65 – 7,56 (м, 1H), 7,43 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 7,18 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 6,97 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,87 (дд, *J* = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,77 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,04 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,65 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,61 (с, 1H), 3,57 (с, 5H), 3,49 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H),3,45 – 3,39 (м, 2H), 3,27 – 3,21 (м, 2H), 3,2 (с, 1H), 2,88 (ддд, *J* = 17,4, 14,0, 5,5 Гц, 5H), 2,58 (д, *J* = 16,8 Гц, 2H), 2,03 (qt, *J* = 13,4, 7,1 Гц, 6H), 1,86 (с, 5H), 1,67 (к, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,25 (к, *J* = 7,5, 6,3 Гц, 4H).
223	(2S)-4-[3-[(2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамидо)этокси]этокси]этил)карбамоил]пропокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	979,05	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,00 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,95 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 2H), 7,84 – 7,74 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,49 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,46 – 7,36 (м, 3H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 6,77 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,11 (дд, *J* = 13,0, 5,3 Гц, 1H), 4,78 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,51 – 3,41 (м, 6H), 3,37 (д, *J* = 5,8 Гц, 3H), 3,17 (к, *J* = 5,8 Гц, 4H), 2,89 (ддд, *J* = 17,2, 14,1, 5,4 Гц, 2H), 2,59 (д, *J* = 17,5 Гц, 1H), 2,51 (дт, *J* = 16,0, 7,3 Гц, 2H), 2,01 (с, 6H), 1,67 (п, *J* = 6,9 Гц, 2H).
224	(2S)-4-[4-[3-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этил)азетидин-1-ил]-4-оксобутокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид	874,05	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,43 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,98 – 7,93 (м, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 2H), 7,84 – 7,76 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,50 – 7,38 (м, 4H), 7,35 – 7,27 (м, 2H), 6,80 – 6,74 (м, 1H), 5,13 – 5,04 (м, 1H), 4,75 – 4,65 (м, 1H), 4,22 – 4,09 (м, 3H), 3,96 – 3,86 (м, 1H), 3,86 – 3,77 (м, 1H), 3,65 – 3,58 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,53 – 3,45 (м, 2H), 3,42 – 3,35 (м, 2H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,77 – 2,66 (м, 1H), 2,66 – 2,54 (м, 2H), 2,15 – 1,93 (м, 7H), 1,71 – 1,59 (м, 2H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
279	(2S)-4-(3-[[1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-ил]карбамоил]пропокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)бутанамид; соль с муравьиной кислотой	917,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,41 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,43 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 2H), 7,83 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,47 – 7,38 (м, 3H), 7,38 – 7,27 (м, 3H), 6,80 – 6,75 (м, 1H), 5,16 – 5,07 (м, 1H), 4,74 – 4,64 (м, 1H), 4,26 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,54 – 3,45 (м, 3H), 3,41 – 3,38 (м, 1H), 3,37 – 3,34 (м, 1H), 3,31 – 3,30 (м, 1H), 2,96 – 2,84 (м, 3H), 2,73 (с, 2H), 2,64 – 2,60 (м, 1H), 2,60 – 2,52 (м, 1H), 2,22 – 2,03 (м, 5H), 2,03 – 1,88 (м, 1H), 1,74 – 1,62 (м, 4H), 1,43 – 1,30 (м, 2H).

Получение 4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутановой кислоты



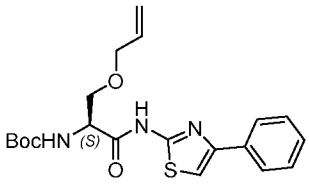
*Стадия 1: Получение (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(проп-2-ен-1-илокси)пропановой кислоты (промежуточное соединение **3**)*



3

К раствору (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипропановой кислоты (3,0 г, 14,619 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (60,00 мл) при 0 °C добавляли NaH (60%) (1,17 г, 29,238 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали суспензию при 0 °C в течение 1 часа, затем добавляли аллибромид (1,86 г, 15,350 ммоль, 1,05 экв.). Перемешивали раствор в течение 2 часов, затем гасили, используя 100 мл воды при 0 °C. Водный слой промывали EtOAc (60 мл x 3) и затем подкисляли до pH ~ 3 при 0 °C. Органическую фракцию убирали в сторону, а водный слой затем экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Объединенный органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью ДХМ/MeOH/HOAc (20/1/0,2), с получением промежуточного соединения **3** (3,4 г, 94,82%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 246.

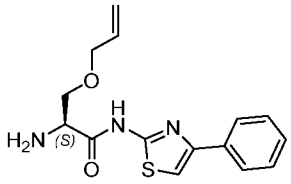
*Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[(1S)-1-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]-2-(проп-2-ен-1-илокси)этил]карбамата (промежуточное соединение **5**)*



5

К раствору фентиазамина (240,00 мг, 1,362 ммоль, 1,00 экв.) и промежуточного соединения **3** (501,02 мг, 2,043 ммоль, 1,50 экв.) в ДХМ (50,00 мл) добавляли этил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин-1-карбоксилат (336,75 мг, 1,362 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 16 часов. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 30 мл) и концентрировали объединенные экстракты под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (5:1) с получением промежуточного соединения **5** (440 мг, 80,08%) в виде почти белого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]+ = 404.

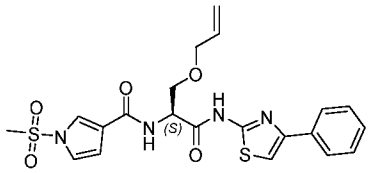
*Стадия 3: Получение (2S)-2-амино-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(проп-2-ен-1-илокси)пропанамида (промежуточное соединение **6**)*



6

К раствору промежуточного соединения **5** (440,00 мг, 1,090 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли ТФК (0,80 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения **6** (330 мг, 99,75%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 304.

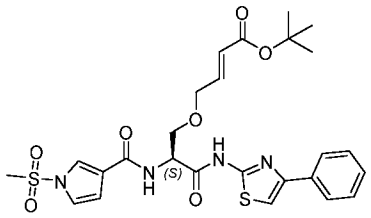
*Стадия 4: Получение (2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(проп-2-ен-1-илокси)пропанамида (промежуточное соединение **7**)*



7

К раствору 1-метансульфонилпиррол-3-карбоновой кислоты (205,79 мг, 1,088 ммоль, 1 экв.), промежуточного соединения **6** (330,00 мг, 1,088 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (421,75 мг, 3,263 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (6,00 мл) добавляли HATU (496,31 мг, 1,305 ммоль, 1,2 экв.). Перемешивали раствор при 25 °C в течение 16 часов, затем концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (5:1), с получением промежуточного соединения **7** (370 мг, 71,68%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 475.

*Стадия 5: Получение трет-бутил (2E)-4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бут-2-еноата (промежуточное соединение **9**)*

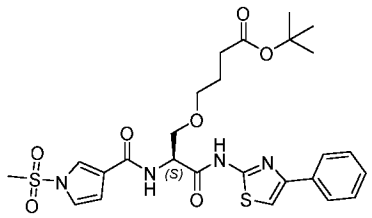


9

К раствору трет-бутилпроп-2-еноата (1080,36 мг, 8,429 ммоль, 20,00 экв.) и промежуточного соединения **7** (200,00 мг, 0,421 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20,00 мл) добавляли катализатор Ховейды-Граббса (26,41 мг, 0,042 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали раствор при 40 °C в течение 16 часов. После концентрирования очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле,

элюировали смесью PE/EtOAc (1:1), с получением промежуточного соединения **9** (230 мг, 94,96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 575.

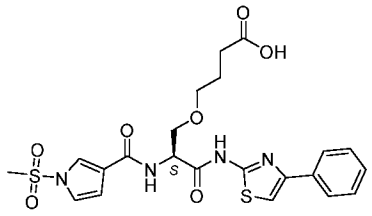
*Стадия 6: Получение трет-бутил-4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутаноата (промежуточное соединение **10**)*



10

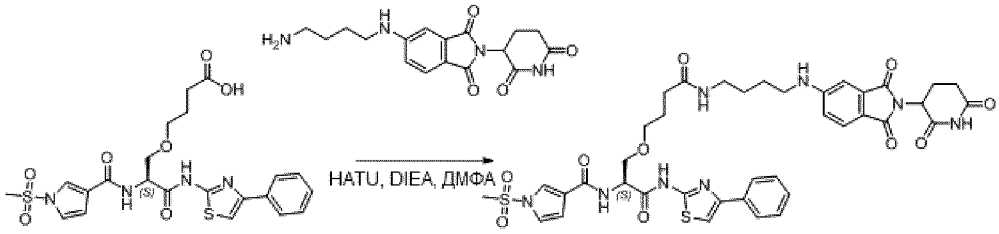
К раствору промежуточного соединения **9** (230,00 мг, 0,400 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (5,00 мл) добавляли 10% Pd/C (110,00 мг). Перемешивали раствор при 25 °C в течение 1 часа в атмосфере водорода. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения **10** (200 мг, 86,65%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 577.

Стадия 7: Получение 4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутановой кислоты



К раствору промежуточного соединения **10** (218,00 мг, 0,378 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли ТФК (0,60 мл). Перемешивали раствор при 25 °C в течение 1 часа. Концентрировали полученную смесь под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 81,30%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 521.

Соединение 229. Получение N-(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]бутил)-4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутанамида



229

К смеси промежуточного соединения **2** (15 мг, 1 экв.), HATU (10,6 мг) и DIEA (0,04 мл) добавляли 5-[(4-аминобутил)амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион (10 мг, 1,00 экв.).

Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем напрямую очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 229** (7,6 мг, 30,90%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,50 (с, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,50 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,94 – 7,86 (м, 2H), 7,74 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,4, 7,0 Гц, 2H), 7,36 – 7,31 (м, 1H), 7,30 (дд, J = 3,3, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,86 – 6,81 (м, 1H), 6,80 (дд, J = 3,3, 2,1 Гц, 1H), 5,03 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,90 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 3,80 – 3,68 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,51 - 3,42 (м, 2H), 3,17 - 3,11 (м, 2H), 3,10 - 3,03 (м, 2H), 2,93 - 2,84 (м, 1H), 2,64 – 2,52 (м, 2H), 2,09 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,02 - 1,95 (м, 1H), 1,76 - 1,68 (м, 2H), 1,58 – 1,39 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 847,40.

Таблица 22. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 1.**

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
186	N-(8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]октил)-4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутанамид	903,45	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d$_6$) δ12,49 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,50 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,00 – 7,96 (м, 1H), 7,93 – 7,87 (м, 2H), 7,69 – 7,61 (м, 2H), 7,61 – 7,52 (м, 1H), 7,47 – 7,38 (м, 2H), 7,36 – 7,26 (м, 2H), 7,07 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,01 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,81 – 6,77 (м, 1H), 6,57 – 6,45 (м, 1H), 5,10 – 5,00 (м, 1H), 4,95 – 4,87 (м, 1H), 3,79 – 3,71 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,49 – 3,42 (м, 2H), 3,30 – 3,23 (м, 2H), 3,03 – 2,95 (м, 2H), 2,94 – 2,81 (м, 1H), 2,63 – 2,55 (м, 2H), 2,12 – 1,97 (м, 3H), 1,78 – 1,65 (м, 2H), 1,62 – 1,49 (м, 2H), 1,39 – 1,16 (м, 10H).
225	(2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-(2-[2-[2-(2-[4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутанамидо]этокси)этокси]этокси]ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	1122,35	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,86 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,60 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,90 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,40 (с, 7H), 7,30 (дд, *J* = 5,9, 2,8 Гц, 2H), 6,80 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,57 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,50 – 4,40 (м, 2H), 4,37 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 4,28 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,23 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,75 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 3,68 – 3,47 (м, 14H), 2,44 (с, 4H), 2,10 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H), 1,70 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,24 (с, 1H), 0,94 (с, 9H).

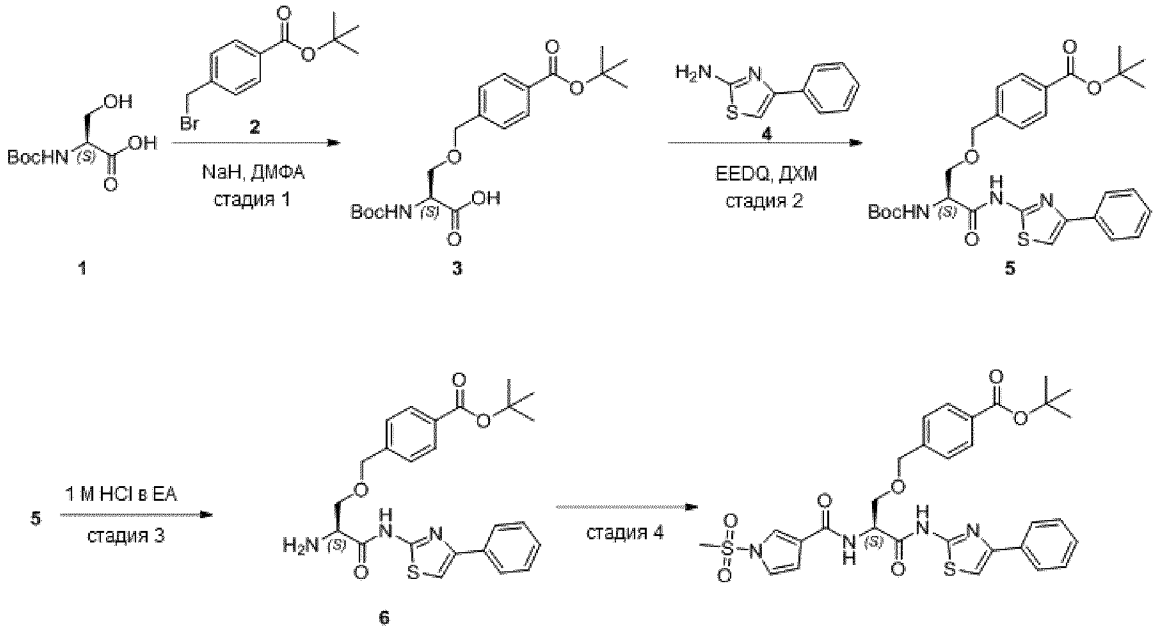
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
226	(2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-(6-[4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутанамидо]гексанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	1046,25	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,50 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,60 – 8,45 (м, 2H), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,83 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 16,3 Гц, 2H), 7,41 (п, *J* = 8,2 Гц, 6H), 7,35 – 7,27 (м, 2H), 6,80 (дд, *J* = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,12 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,90 (к, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,53 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,47 – 4,39 (м, 2H), 4,35 (с, 1H), 4,22 (дд, *J* = 15,9, 5,4 Гц, 1H), 3,74 (д, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,70 – 3,61 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,45 (тд, *J* = 6,5, 3,7 Гц, 2H), 3,03 – 2,92 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,27 – 2,18 (м, 1H), 2,06 (г, *J* = 8,4, 7,8 Гц, 4H), 1,94 – 1,86 (м, 1H), 1,70 (п, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,46 (дп, *J* = 15,1, 7,1 Гц, 2H), 1,34 (п, *J* = 7,3 Гц, 2H), 1,23 – 1,16 (м, 2H), 0,93 (с, 9H).
227	(2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-(8-[4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутанамидо]октанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	1074,20	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,50 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,59 – 8,46 (м, 2H), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,87 (м, 2H), 7,82 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 13,9 Гц, 2H), 7,41 (дт, *J* = 15,7, 8,1 Гц, 6H), 7,35 – 7,28 (м, 2H), 6,80 (дд, *J* = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,12 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,90 (к, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,47 – 4,39 (м, 2H), 4,34 (с, 1H), 4,21 (дд, *J* = 15,9, 5,5 Гц, 1H), 3,78 – 3,70 (м, 2H), 3,65 (д, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,45 (д, *J* = 4,7 Гц, 2H), 2,98 (к, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,26 – 2,19 (м, 1H), 2,14 – 2,02 (м, 4H), 1,93 – 1,86 (м, 1H), 1,71 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,45 (с, 2H), 1,32 (с, 2H), 1,17 (д, *J* = 21,0 Гц, 6H), 0,93 (с, 9H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
185	N-((2S)-3-(4-((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этил)амино)-4-оксобутокси)-1-оксо-1-((4-фенилтиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-1-(метилсульфонил)-1Н-пиррол-3-карбоксамид	819,00	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,50 (с, 1Н), 11,06 (с, 1Н), 8,50 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,86 (м, 3Н), 7,63 (с, 1Н), 7,55 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 7,43 (т, J = 7,7 Гц, 2Н), 7,36 – 7,27 (м, 2Н), 7,13 (с, 1Н), 6,97 (д, J = 2,2 Гц, 1Н), 6,86 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1Н), 6,80 (дд, J = 3,2, 1,6 Гц, 1Н), 5,03 (дд, J = 13,0, 5,4 Гц, 1Н), 4,91 (к, J = 6,5 Гц, 1Н), 3,75 (д, J = 6,5 Гц, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 3,52 – 3,41 (м, 2Н), 3,21 (с, 4Н), 2,93 – 2,80 (м, 1Н), 2,69 – 2,54 (м, 2Н), 2,10 (к, J = 8,9, 8,2 Гц, 2Н), 2,03 – 1,94 (м, 1Н), 1,79 – 1,66 (м, 2Н).
230	N-(6-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]гексил)-4 -[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутанамид	875,40	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,51 (с, 1Н), 11,06 (с, 1Н), 8,50 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,99 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,92 (д, *J* = 1,5 Гц, 1Н), 7,90 (т, *J* = 1,3 Гц, 1Н), 7,70 (т, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,56 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 7,48 – 7,40 (м, 2Н), 7,37 – 7,28 (м, 2Н), 7,08 (т, *J* = 5,3 Гц, 1Н), 6,93 (д, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 6,86 – 6,79 (м, 2Н), 5,03 (дд, *J* = 12,7, 5,4 Гц, 1Н), 4,91 (к, *J* = 6,5 Гц, 1Н), 3,75 (д, *J* = 6,5 Гц, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 3,49 – 3,39 (м, 2Н), 3,12 (к, *J* = 6,5 Гц, 2Н), 3,01 (к, *J* = 6,5 Гц, 2Н), 2,92 – 2,81 (м, 1Н), 2,64 – 2,53 (м, 2Н), 2,09 (т, *J* = 7,4 Гц, 2Н), 2,05 – 1,94 (м, 1Н), 1,71 (п, *J* = 6,8 Гц, 2Н), 1,53 (к, *J* = 7,1 Гц, 2Н), 1,46 – 1,20 (м, 6Н).

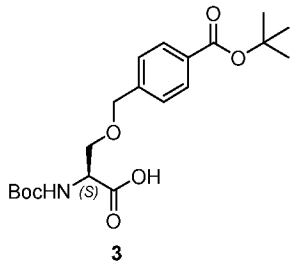
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
172	N-(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]бутил)-4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутанамид	953	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,50 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,50 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,99 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,78 (т, J = 6,3 Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,59 (дд, J = 8,6, 7,1 Гц, 1Н), 7,44 (дд, J = 8,6, 7,1 Гц, 2Н), 7,37 – 7,32 (м, 1Н), 7,30 (дд, J = 3,3, 2,2 Гц, 1Н), 7,15 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,04 (д, J = 7,1 Гц, 1Н), 6,81 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 6,75 (т, J = 6,3 Гц, 1Н), 5,06 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1Н), 4,91 (к, J = 6,6 Гц, 1Н), 3,75 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 3,49 - 3,43 (м, 4Н), 3,17 – 3,01 (м, 6Н), 2,96 – 2,81 (м, 1Н), 2,64 - 2,59 (м, 2Н), 2,14 – 1,92 (м, 5Н), 1,77 - 1,58 (м, 4Н), 1,55 - 1,41 (м, 2Н).
173	(2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-[2-[2-(2-[4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутанамидо]этокси)этокси]ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	1078,55	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,50 (с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,75 – 8,50 (м, 2Н), 8,02 – 7,72 (м, 4Н), 7,64 (с, 1Н), 7,52 – 7,37 (м, 6Н), 7,36 – 7,28 (м, 3Н), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 5,17 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 4,91 (к, J = 6,5 Гц, 1Н), 4,58 (д, J = 9,6 Гц, 1Н), 4,50 – 4,20 (м, 4Н), 3,96 (с, 2Н), 3,78 – 3,62 (м, 3Н), 3,61 – 3,50 (м, 7Н), 3,49 – 3,38 (м, 4Н), 3,26 – 3,14 (м, 2Н), 2,44 (с, 3Н), 2,09 (к, J = 11,8, 9,6 Гц, 3Н), 1,98 – 1,83 (м, 1Н), 1,71 (к, J = 6,9 Гц, 2Н), 1,27 – 1,16 (м, 1Н), 0,94 (с, 9Н).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
187	N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]пентил)-4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутанамид	861,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,50 (с, 1Н), 11,05 (с, 1Н), 8,50 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,71 (т, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,55 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 7,43 (дд, *J* = 8,4, 6,9 Гц, 2Н), 7,37 – 7,27 (м, 2Н), 7,07 (т, *J* = 5,3 Гц, 1Н), 6,93 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 6,86 – 6,77 (м, 2Н), 5,02 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1Н), 4,90 (к, *J* = 6,4 Гц, 1Н), 3,78 – 3,70 (м, 2Н), 3,46 (тт, *J* = 6,4, 3,6 Гц, 3Н), 3,32 (с, 2Н), 3,14 – 3,07 (м, 2Н), 3,02 (к, *J* = 6,5 Гц, 2Н), 2,87 (ддд, *J* = 17,5, 14,0, 5,5 Гц, 1Н), 2,62 – 2,53 (м, 2Н), 2,09 (т, *J* = 7,5 Гц, 2Н), 1,99 (ддд, *J* = 12,7, 6,4, 4,1 Гц, 1Н), 1,71 (п, *J* = 6,8 Гц, 2Н), 1,54 (п, *J* = 7,2 Гц, 2Н), 1,40 – 1,32 (м, 4Н).
228	N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)-4-[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]бутанамид	820	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,49 (с, 1Н), 11,11 (с, 1Н), 8,49 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 8,05 (т, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,93 – 7,86 (м, 2Н), 7,81 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,47 – 7,38 (м, 3Н), 7,37 – 7,26 (м, 3Н), 6,82 – 6,77 (м, 1Н), 5,16 – 5,07 (м, 1Н), 4,95 – 4,86 (м, 1Н), 4,17 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,74 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 3,53 – 3,40 (м, 4Н), 2,96 – 2,82 (м, 1Н), 2,64 – 2,51 (м, 2Н), 2,14 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 2,10 – 2,00 (м, 1Н), 1,78 – 1,67 (м, 2Н).

Получение трет-бутил-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензоата

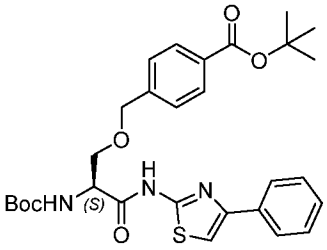


*Стадия 1: Получение (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[[4-(трет-бутоксикарбонил)фенил]метокси]пропановой кислоты (промежуточное соединение **3**)*



К раствору (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипропановой кислоты (1,00 г, 4,873 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (40,00 мл) добавляли NaH (233,88 мг, 9,746 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли трет-бутил-4-(бромметил)бензоат (1321,35 мг, 4,873 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивали раствор в течение 16 часов при комнатной температуре. Гасили реакцию, используя 40 мл воды при 0 °C. Водный слой промывали EtOAc (30 мл x 3) и затем подкисляли до pH ~ 3 при 0 °C. Затем экстрагировали водную фазу в EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия. После удаления органического растворителя очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 10% до 100% за 10 мин; детектор: УФ 210 нм. В результате получали промежуточное соединение **3** (1,2 г, 62,27%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 396.

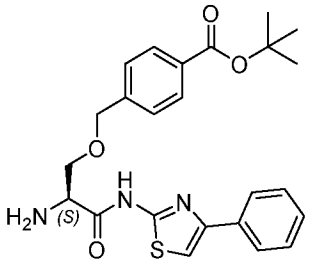
*Стадия 2: Получение трет-бутил-4-[[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензоата (промежуточное соединение **5**)*



5

К раствору фентиазамина (445,67 мг, 2,529 ммоль, 1,00 экв.) и промежуточного соединения **3** (1000,00 мг, 2,529 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (100,00 мл) добавляли этил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин-1-карбоксилат (687,87 мг, 2,782 ммоль, 1,10 экв.). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (5:1), с получением промежуточного соединения **5** (1200 мг, 85,71%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 554.

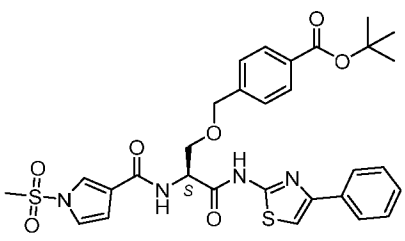
*Стадия 3: Получение трет-бутил-4-[[(2S)-2-амино-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензоата (промежуточное соединение **6**)*



6

Раствор промежуточного соединения **5** (240,00 мг, 0,433 ммоль, 1,00 экв.) в HCl (1 M в EA) (6,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрацией и промывали EtOAc (3 x 3 мл). В результате получали промежуточное соединение **6** (72 мг, 36,62%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 454.

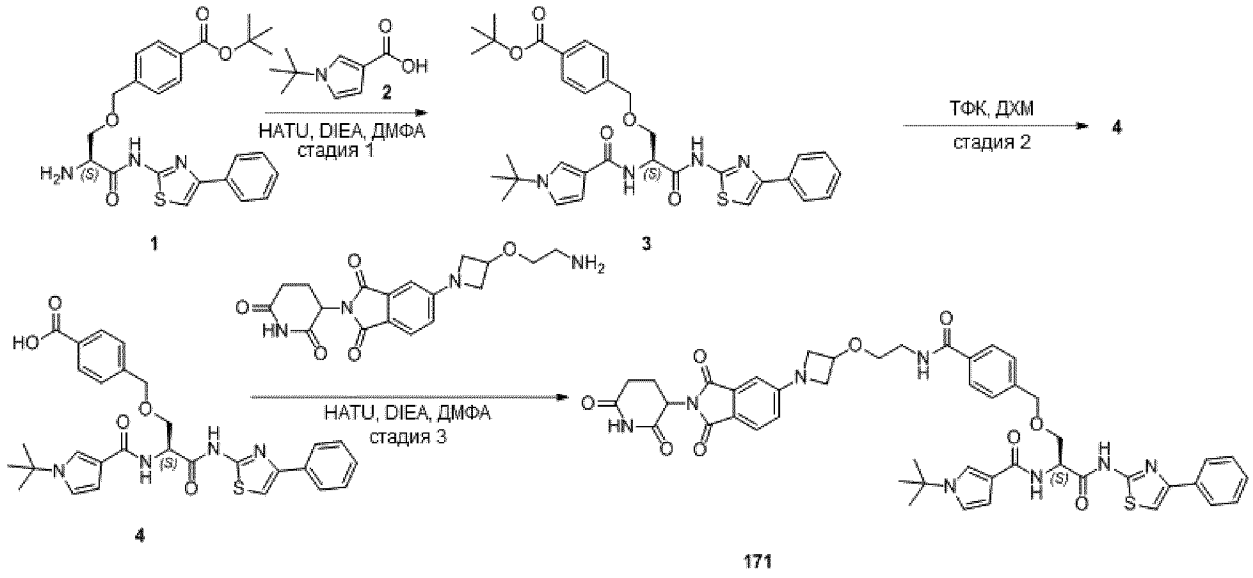
Стадия 4: Получение (трет-бутил-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензоата



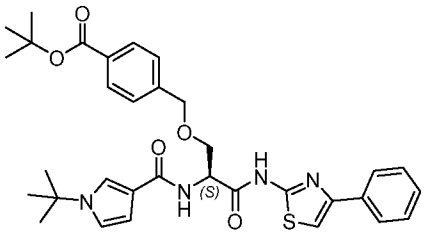
К раствору 1-метансульфонилпиррол-3-карбоновой кислоты (68,00 мг, 0,359 ммоль, 1,00 экв.), промежуточного соединения **6** (163,02 мг, 0,359 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (139,36 мг, 1,078 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (136,66 мг, 0,359 ммоль, 1,00 экв.).

Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь экстрагировали в EtOAc (3 x 30 мл), сушили над безводным $MgSO_4$. После фильтрации концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в воде, градиент от 0% до 100% за 15 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали указанное в заголовке соединение (9,9 мг, 4,37%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,52 (с, 1H), 8,54 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,01 – 7,95 (м, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,84 – 7,77 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,48 – 7,38 (м, 4H), 7,37 – 7,26 (м, 2H), 6,85 – 6,76 (м, 1H), 4,99 (к, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,83 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 1,50 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 625,35.

Соединение 171. Получение (4-[[(2S)-2-[(1-трет-бутилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]-N-[2-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-ил]окси)этил]бензамида



*Стадия 1: Получение (проп-2-ен-1-ил-(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-гидроксифенил)бутаноата (промежуточное соединение **3**)*

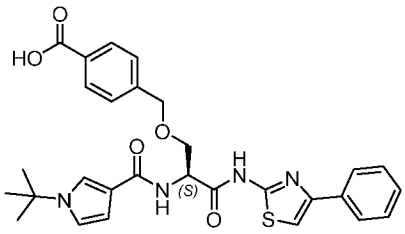


3

К раствору 1-трет-бутилпиррол-3-карбоновой кислоты (40,00 мг, 0,239 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-[[(2S)-2-амино-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензоата (108,50 мг, 0,239 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (92,75 мг, 0,718 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (0,50 мл) добавляли HATU (109,15 мг, 0,287 ммоль, 1,20 экв.). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Напрямую очищали реакционную смесь обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагелевая колонка C18; подвижная фаза: ACN в

воде, градиент от 10% до 100% за 20 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали промежуточное соединение **3** (120 мг, 83,22%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 603.

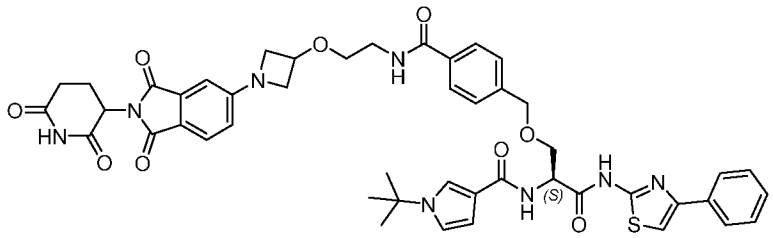
*Стадия 2: Получение проп-2-ен-1-ил (2S)-4-[4-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтокси]фенил]-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутаноата (промежуточное соединение **4**)*



4

К раствору промежуточного соединения **3** (190,00 мг) в ДХМ (2,00 мл) добавляли ТФК (0,50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **4** (150 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 547.

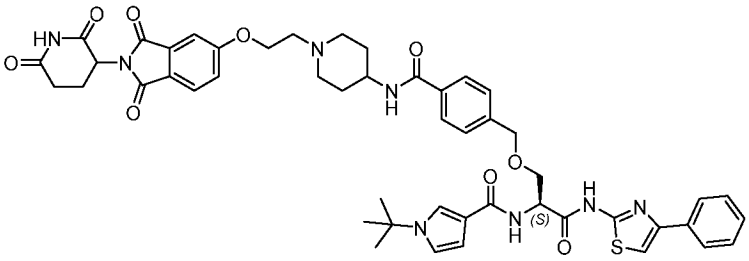
*Стадия 3: Получение (4-[[(2S)-2-[(1-трет-бутилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]-N-[2-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-ил]окси)этил]бензамида (**соединение 171**).*



171

К раствору 3-[6-[3-(2-аминоэтокси)азетидин-1-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (6,56 мг, 0,018 ммоль, 1,00 экв.), промежуточного соединения **4** (10,00 мг, 0,018 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (11,82 мг, 0,091 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФА (1,00 мл) добавляли HATU (8,35 мг, 0,022 ммоль, 1,20 экв.). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенную реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **171** (3,8 мг, 22,78%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,42 (с, 1H), 11,14 (с, 1H), 8,65 – 8,57 (м, 1H), 8,05 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,93 (м, 2H), 7,91 – 7,79 (м, 2H), 7,76 – 7,63 (м, 3H), 7,57 – 7,35 (м, 5H), 7,07 – 7,00 (м, 1H), 6,91 – 6,83 (м, 1H), 6,73 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,60 – 6,55 (м, 1H), 5,20 – 5,01 (м, 2H), 4,74 – 4,65 (м, 2H), 4,63 – 4,51 (м, 1H), 4,38 – 4,27 (м, 2H), 3,98 – 3,85 (м, 4H), 3,68 – 3,58 (м, 2H), 3,53 – 3,45 (м, 2H), 3,08 – 2,89 (м, 1H), 2,72 – 2,60 (м, 2H), 2,12 – 1,99 (м, 1H), 1,56 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 901,10.

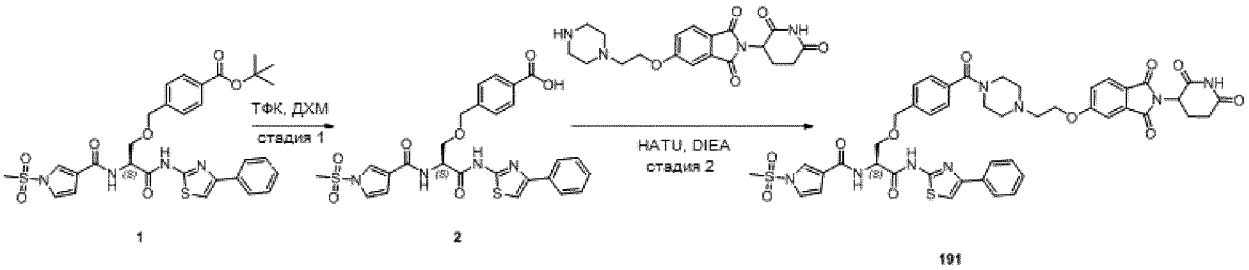
Соединение 170. Получение 4-[[(2S)-2-[(1-трет-бутилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]-N-[1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-ил]бензамида



170

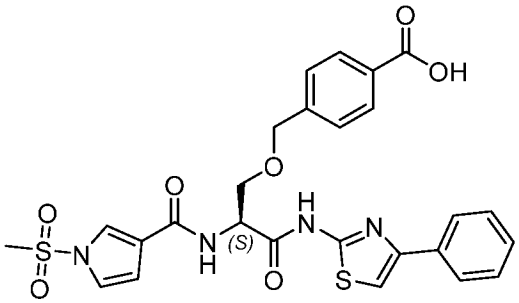
Соединение **170** (5,6 мг, 23,00%, белое твердое вещество) получали таким же образом, как описано для получения **соединения 171**. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,47 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,99 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,95 – 7,84 (м, 3H), 7,78 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,61 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,49 – 7,36 (м, 5H), 7,35 – 7,29(м, 1H), 6,97 (т, J = 2,7 Гц, 1H), 6,54 – 6,48 (м, 1H), 5,14 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 2,7 Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,82 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 3,25 – 3,02 (м, 4H), 3,00 – 2,81 (м, 2H), 2,64 – 2,57 (м, 2H), 2,13 – 2,00 (м, 2H), 1,98 - 1,80 (м, 2H), 1,79 - 1,60 (м, 2H), 1,50 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 929,50.

Соединение 191. Получение (2S)-3-([4-[4-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперазин-1-карбонил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамида, соли с муравьиной кислотой



1 2 191

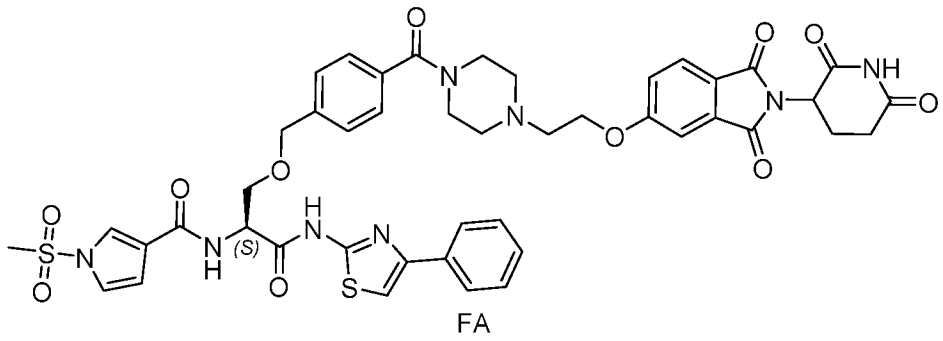
*Стадия 1: Получение 4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензойной кислоты (промежуточное соединение **2**)*



2

К перемешанной смеси трет-бутил-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензоата (14,00 мг, 0,023 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (0,50 мл) по каплям добавляли ТФК (0,10 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **2** (13 мг, неочищенное) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

*Стадия 2: Получение (2S)-3-([4-[4-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперазин-1-карбонил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамида, соли с муравьиной кислотой (**соединение 191**)*



191

К перемешанному раствору 4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензойной кислоты (13,00 мг, 0,023 ммоль, 1,00 экв.) и HATU (9,56 мг, 0,025 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (2,00 мл) по каплям добавляли DIEA (8,86 мг, 0,069 ммоль, 3,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[2-(пиперазин-1-ил)этокси]изоиндол-1,3-дион (9,72 мг, 0,025 ммоль, 1,10 экв.). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 191** (3,4 мг, 14,93%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12,55 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 - 7,96 (м, 1H), 7,94 - 7,88 (м, 2H), 7,83 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,48 - 7,46 (м, 1H), 7,46 - 7,40 (м, 2H), 7,40 - 7,26 (м, 7H), 6,82 - 6,77 (м, 1H), 5,16 - 5,07 (м, 1H), 5,03 - 4,95 (м, 1H), 4,61 (д, *J* = 1,8Гц, 2H), 4,36 - 4,24 (м, 2H), 3,84 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,69 – 3,48 (м, 5H), 3,40 - 3,33 (м, 3H), 2,95 - 2,83 (м, 1H), 2,80 - 2,71 (м, 2H), 2,65 - 2,53 (м, 3H), 2,10 - 2,00 (м, 1H). ЖХМС $[M+H]^+$ = 937,0.

Таблица 23. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 191.**

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
190	N-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этансульфонил)этил]-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	959,40	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,56 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,68 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 2H), 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 8,5, 7,1 Гц, 1H), 7,50 – 7,27 (м, 6H), 7,15 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,90 – 6,76 (м, 2H), 5,12 – 4,94 (м, 2H), 4,63 (д, J = 2,1 Гц, 2H), 3,81 (дд, J = 17,1, 6,4 Гц, 4H), 3,66 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,57(с, 3H), 3,49 – 3,41 (м, 4H), 2,91 – 2,79 (м, 1H), 2,61 (с, 2H), 2,11 – 1,97 (м, 1H).
192	(2S)-3-([4-[4-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил)пиперидин-1-карбонил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид; соль с муравьиной кислотой	990,45	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12,54 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01 - 7,96 (м, 1H), 7,91 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,72 - 7,63 (м, 2H), 7,50 - 7,21 (м, 10H), 6,82 - 6,77 (м, 1H), 5,12 - 5,04 (м, 1H), 5,03 - 4,95 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,51 - 4,34 (шс, 1H), 3,85 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,02 - 2,83 (м, 1H), 2,81 - 2,71 (м, 1H), 2,64 - 2,56 (м, 1H), 2,45 - 2,40 (м, 2H), 2,22 - 2,13 (м, 2H), 2,06 - 1,97 (м, 1H), 1,86 - 1,73 (м, 2H), 1,66 - 1,55 (м, 1H), 1,08 - 0,95 (м, 2H).
193	(2S)-3-([4-[3-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил)азетидин-1-карбонил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид; соль с муравьиной кислотой	962,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12,54 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 - 7,96 (м, 1H), 7,93 - 7,88 (м, 2H), 7,74 - 7,67 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,58 - 7,52 (м, 2H), 7,48 - 7,21 (м, 8H), 6,82 - 6,77 (м, 1H), 5,12 - 5,04 (м, 1H), 5,03 - 4,96 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,41 - 4,25 (м, 1H), 4,22 - 4,02 (м, 2H), 4,00 - 3,79 (м, 4H), 3,77 - 3,66 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,49 - 3,35 (м, 7H), 2,95 - 2,77 (м, 2H), 2,65 - 2,53 (м, 3H), 2,06 - 1,98 (м, 1H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
194	N-((2S)-3-((4-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)азетидин-1-карбонил)бензил)окси)-1-оксо-1-((4-фенилтиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	880,00	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,54 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,55 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,88 (м, 2H), 7,87 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,59 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,47 – 7,36 (м, 4H), 7,34 – 7,27 (м, 4H), 6,79 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 5,13 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,56 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,02 (с, 1H), 3,84 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,97 – 2,83 (м, 1H), 2,71 – 2,54 (м, 2H), 2,05 (дд, J = 11,9, 5,8 Гц, 1H).
195	N-((2S)-3-((4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутил)пиперидин-1-карбонил)бензил)окси)-1-оксо-1-((4-фенилтиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамида формиат	1032,20	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,53 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,54 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,86 (м, 2H), 7,71 – 7,62 (м, 2H), 7,47 – 7,40 (м, 2H), 7,38 – 7,32 (м, 4H), 7,32 – 7,29 (м, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 3H), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,84 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,43 (т, J = 5,0 Гц, 4H), 2,88 (тд, J = 17,1, 15,2, 5,5 Гц, 3H), 2,75 – 2,55 (м, 2H), 2,52 (д, J = 2,7 Гц, 2H), 2,36 – 2,26 (м, 2H), 2,04 – 1,96 (м, 1H), 1,79-1,38 (м, 6H), 1,34 – 1,11 (м, 6H), 0,99 (с, 3H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
199	(2S)-3-[[4-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбонил)фенил]метокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	948,35	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,51 (с, 1Н), 11,11 (с, 1Н), 8,54 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 8,02 – 7,96 (м, 1Н), 7,95 – 7,88 (м, 2Н), 7,83 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,48 – 7,40 (м, 2Н), 7,39 – 7,23 (м, 8Н), 6,84 – 6,75 (м, 1Н), 5,12 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1Н), 5,06 – 4,91 (м, 2Н), 4,61 (с, 2Н), 3,84 (д, *J* = 6,3 Гц, 2Н), 3,64 – 3,52 (м, 4Н), 3,52 – 3,41 (м, 1Н), 3,17 – 3,03 (м, 2Н), 2,95 – 2,82 (м, 1Н), 2,69 – 2,57 (м, 2Н), 2,56 – 2,51 (м, 2Н), 2,10 – 2,00 (м, 1Н), 1,92 – 1,77 (м, 2Н), 1,73 – 1,36 (м, 4Н).
202	(2S)-3-[(4-[[2-(2-[2-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамидо)этокси]этокси]этокси)этил]карбамоил]фенил)метокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	1057,45	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) *δ* 12,56 (с, 1Н), 11,12 (с, 1Н), 8,56 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 8,45 (т, J = 5,5 Гц, 1Н), 8,25 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 7,98 – 7,78 (м, 6Н), 7,65 (с, 1Н), 7,49 – 7,27 (м, 8Н), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1Н), 5,13 (дд, J = 12,8, 5,3 Гц, 1Н), 5,07 – 4,96 (м, 1Н), 4,73 (с, 2Н), 4,64 (с, 2Н), 3,84 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,56 (с, 3Н),3,50– 3,48 (м, 5Н), 3,47– 3,46 (м, 4Н),3,45– 3,41 (м, 4Н),3,39 (с, 1Н),3,28 (с, 1Н), 2,94 – 2,90 (м, 1Н),2,61 (с, 3Н), 2,05 (д, J = 11,8 Гц, 1Н).
203	(2S)-3-([4-[(2-[2-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамидо)этокси]этокси]этил)карбамоил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	1113,10	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,54 (с, 1Н), 11,15 (с, 1Н), 8,57 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 8,46 (т, *J* = 5,1 Гц, 1Н), 8,26 (т, *J* = 5,8 Гц, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,95 – 7,82 (м, 3Н), 7,82 – 7,74 (м, 2Н), 7,65 (с, 1Н), 7,48 – 7,34 (м, 6Н), 7,35 – 7,26 (м, 2Н), 6,80 (д, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 5,19 – 5,07 (м, 1Н), 5,07 – 4,94 (м, 1Н), 4,73 (с, 2Н), 4,63 (с, 2Н), 3,84 (д, *J* = 6,3 Гц, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 3,54 – 3,47 (м, 6Н), 3,48 – 3,36 (м, 5Н), 3,28 – 3,23 (м, 1Н), 2,97 – 2,80 (м, 1Н), 2,71 – 2,54 (м, 2Н), 2,11 – 2,00 (м, 1Н).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
204	N-[5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пент-4-ин-1-ил]-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	890,00	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,54 (с, 1Н), 11,15 (с, 1Н), 8,61 – 8,48 (м, 2Н), 7,99 (с, 1Н), 7,96 – 7,75 (м, 7Н), 7,66 (с, 1Н), 7,49 – 7,27 (м, 6Н), 6,80 (с, 1Н), 5,22 – 5,10 (м, 1Н), 5,01 (д, *J* = 6,9 Гц, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 3,84 (д, *J* = 6,4 Гц, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 3,45 – 3,36 (м, 2Н), 2,99 – 2,81 (м, 1Н), 2,67 – 2,51 (м, 4Н), 2,11 – 2,05 (м, 1Н), 1,89 – 1,78 (м, 2Н).
205	N-[5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пент-4-ин-1-ил]-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	888,00	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,56 (с, 1Н), 11,13 (с, 1Н), 8,57 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 8,50 (т, J = 5,6 Гц, 1Н), 8,01 – 7,97 (м, 1Н), 7,95 – 7,88 (м, 2Н), 7,85 (м, 1Н), 7,80 (м, 4Н), 7,66 (с, 1Н), 7,48 – 7,28 (м, 6Н), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1Н), 5,15 (м, 1Н), 5,01 (к, J = 6,6 Гц, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 3,84 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 3,43 (к, J = 6,5 Гц, 2Н), 3,31 (с, 3Н), 2,97 – 2,81 (м, 1Н), 2,58 (м, 4Н), 2,08 (с, 1Н), 1,87 (м, 2Н).
206	N-[2-[3-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этокси)фенокси]этил]-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	1003,25	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,56 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,64 (т, J = 5,5 Гц, 1Н), 8,57 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,95 – 7,87 (м, 2Н), 7,85 – 7,77 (м, 2Н), 7,68 – 7,57 (м, 2Н), 7,42 (м, 4Н), 7,37 – 7,28 (м, 2Н), 7,19 (м, 2Н), 7,06 (д, J = 7,0 Гц, 1Н), 6,83 – 6,70 (м, 2Н), 6,60 – 6,49 (м, 3Н), 5,03 (м, 2Н), 4,64 (м, 2Н), 4,11 (м, 4Н), 3,84 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,70 (м, , 2Н), 3,57 (м, 5Н), 2,97 – 2,80 (м, 1Н), 2,58 (м, 2Н), 2,02 (м, 1Н).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
207	N-[2-[3-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этокси)фенокси]этил]-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	1003,25	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,56 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,64 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 2H), 7,81 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (м, 4H), 7,37 – 7,26 (м, 3H), 7,17 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 6,63 – 6,49 (м, 3H), 5,02 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,20 – 4,02 (м, 4H), 3,84 (д, 2H), 3,57 (м, 7H), 2,88 (м, 1H), 2,60 (с, 2H), 2,06 – 1,94 (м, 1H).
233	(2S)-3-([4-[4-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пентил)пиперазин-1-карбонил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	979,15	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,54 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,88 (м, 2H), 7,83 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,46 – 7,40 (м, 3H), 7,39 – 7,26 (м, 7H), 6,80 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (к, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,66 – 4,57 (м, 2H), 4,17 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,84 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 4H), 3,27 – 3,21 (м, 3H), 2,92 – 2,85 (м, 1H), 2,60 (д, *J* = 17,6 Гц, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,08 – 2,01 (м, 1H), 1,77 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,44 (д, *J* = 15,3 Гц, 4H).
234	(2S)-3-([4-[7-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]пропил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбонил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	990,15	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,47 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 8,48 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,91 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,87 – 7,80 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (д, *J* = 8,2 Гц, 3H), 7,37 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,33 – 7,21 (м, 4H), 7,07 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,78 (дд, *J* = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,73 (дд, *J* = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 4,98 – 4,89 (м, 2H), 4,55 (д, *J* = 2,3 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,77 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,12 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,87 – 2,73 (м, 2H), 2,54 – 2,48 (м, 1H), 2,24 (д, *J* = 7,1 Гц, 6H), 1,96 – 1,89 (м, 1H), 1,62 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
235	(2S)-3-([4-[4-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пропил) пиперазин-1-карбонил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	951,20	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,55 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,88 (м, 2H), 7,84 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,43 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 7,40 – 7,23 (м, 7H), 6,80 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,85 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,57 (с, 4H), 3,29 – 3,17 (м, 4H), 2,93 – 2,87 (м, 1H), 2,64 – 2,53 (м, 2H), 2,49 – 2,37 (м, 4H), 2,34 (с, 1H),2,08 – 1,92 (м, 3H).
236	N-((2S)-3-((4-((1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)-2-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадекан-14-ил)карбамоил)бензил)окси)-1-оксо-1-((4-фенилтиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	1057,15	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,54 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,54 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,43 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,02 – 7,94 (м, 2H), 7,92 – 7,86 (м, 2H), 7,82 – 7,73 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,48 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,45 – 7,34 (м, 5H), 7,34 – 7,27 (м, 2H), 6,78 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,68 – 4,54 (м, 2H), 3,82 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,49 (д, J = 3,9 Гц, 10H), 3,43 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,36 (к, J = 8,0, 6,8 Гц, 4H), 2,93 – 2,83 (м, 1H), 2,69 – 2,53 (м, 2H), 2,06 – 1,97 (м, 1H).
237	N-[2-([3-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этокси)метил]фенил]метокси)этил]-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	1032,35	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,54 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,61 – 8,46 (м, 2H), 7,99 – 7,96 (м, 1H), 7,92 – 7,88 (м, 2H), 7,84 – 7,75 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,47 – 7,31 (м, 7H), 7,31 – 7,26 (м, 3H), 7,25 – 7,20 (м, 2H), 6,83 – 6,76 (м, 1H), 5,12 (дд, *J* = 13,0, 5,4 Гц, 1H), 4,99 (к, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,69 – 4,57 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,39 – 4,28 (м, 2H), 3,87 – 3,73 (м, 4H), 3,58 – 3,49 (м, 5H), 3,47 – 3,40 (м, 2H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,64 – 2,53 (м, 2H), 2,07 – 2,00 (м, 1H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
238	(2S)-3-([4-[3-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этил)азетидин-1-карбонил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	908,10	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,53 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,54 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,99 – 7,96 (м, 1H), 7,90 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,84 – 7,78 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,58 – 7,53 (м, 2H), 7,51 – 7,47 (м, 1H), 7,47 – 7,40 (м, 3H), 7,38 – 7,33 (м, 2H), 7,33 – 7,28 (м, 2H), 6,81 – 6,78 (м, 1H), 5,12 – 5,06 (м, 1H), 5,02 – 4,96 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,33 (с, 1H), 4,25 – 4,19 (м, 2H), 4,17 – 4,07 (м, 2H), 3,87 – 3,80 (м, 3H), 3,56 (с, 3H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,82 – 2,72 (м, 1H), 2,69 – 2,56 (м, 2H), 2,12 – 1,96 (м, 3H).
239	(2S)-3-[[4-(4-[5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пент-4-ин-1-ил]пиперазин-1-карбонил)фенил]метокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид; соль с муравьиной кислотой	959,10	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,54 (с, 1H), 11,14 (с, 1H), 8,58 – 8,52 (м, 1H), 8,01 – 7,95 (м, 1H), 7,94 – 7,82 (м, 5H), 7,65 (с, 1H), 7,47 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,33 (м, 3H), 7,33 – 7,26 (м, 3H), 6,83 – 6,77 (м, 1H), 5,20 – 5,11 (м, 1H), 5,04 – 4,94 (м, 1H), 4,67 – 4,55 (м, 2H), 3,87 – 3,81 (м, 2H), 3,63 – 3,44 (м, 5H), 3,25 – 3,18 (м, 2H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,66 – 2,59 (м, 1H), 2,59 – 2,50 (м, 2H), 2,45 – 2,32 (м, 4H), 2,35 – 2,17 (м, 2H), 2,11 – 2,00 (м, 1H), 1,79 – 1,67 (м, 2H), 1,11 – 1,07 (м, 1H).
240	N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этил)-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	867,00	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,54 – 12,49 (м, 1H), 11,06 (с, 1H), 8,62 – 8,53 (м, 2H), 8,01 – 7,95 (м, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,83 – 7,76 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (м, 4H), 7,35 – 7,23 (м, 3H), 7,06 – 7,01 (м, 1H), 6,94 – 6,87 (м, 1H), 6,83 – 6,77 (м, 1H), 5,08 – 4,95 (м, 2H), 4,69 – 4,57 (м, 2H), 3,84 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,45 – 3,38 (м, 2H), 3,37 – 3,34 (м, 2H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,63 – 2,51 (м, 2H), 2,04 – 1,95 (м, 1H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
241	N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]пентил)-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	951,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09 (с, 1H), 8,55 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,36 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 2H), 7,77 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (дд, J = 8,2, 7,6 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 3,3, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,80 (дд, J = 3,3, 2,0 Гц, 1H), 6,52 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 5,09 – 4,95 (м, 2H), 4,67 – 4,57 (м, 2H), 3,83 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,28 – 3,16 (м, 4H), 2,96 – 2,79 (м, 1H), 2,63 - 2,52 (м, 2H), 2,06 – 1,96 (м, 1H), 1,59 - 1,53 (м, 2H), 1,53 - 1,46 (м, 2H), 1,30 (с, 9H).
242	N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]пентил)-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	895,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,54 (с, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,55 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,42 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,82 – 7,74 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,4, 7,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 7,12 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,09 – 4,94 (м, 2H), 4,69 – 4,55 (м, 2H), 3,83 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,29 - 3,25 (м, 2H), 3,23 - 3,16 (м, 2H), 2,94 – 2,78 (м, 1H), 2,70 – 2,52 (м, 2H), 2,05 – 1,92 (м, 1H), 1,70 – 1,50 (м, 4H).
243	N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]пентил)-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	909,40	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,54 (с, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,55 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,40 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,77 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,34 (дд, J = 7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 3,3, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 6,80 (дд, J = 3,3, 2,2 Гц, 1H), 4,97 - 5,08 (м, 2H), 4,69 – 4,57 (м, 2H), 3,83 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,28 – 3,20 (м, 2H), 3,12 - 3,18 (м, 2H), 2,94 – 2,80 (м, 1H), 2,51 - 2,62 (м, 2H), 2,04 – 1,92 (м, 1H), 1,51 - 1,62 (м, 4H), 1,34 - 1,43 (м, 2H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
244	(N-[2-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этил)(метил)амино]этил]-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	924,10	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ12,55 (с, 1Н), 11,08 (с, 1Н), 8,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 8,29 (д, *J* = 10,1 Гц, 2Н), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,90 (д, *J* = 7,7 Гц, 2Н), 7,73 (д, *J* = 8,1 Гц, 2Н), 7,64 (с, 1Н), 7,56 (т, *J* = 7,8 Гц, 1Н), 7,43 (т, *J* = 7,6 Гц, 2Н), 7,32 (дд, *J* = 13,8, 5,5 Гц, 4Н), 7,07 (д, *J* = 8,5 Гц, 1Н), 7,01 (д, *J* = 7,1 Гц, 1Н), 6,80 (дд, *J* = 3,4, 1,6 Гц, 1Н), 6,70 (с, 1Н), 5,07 – 4,96 (м, 2Н), 4,66 – 4,54 (м, 2Н), 3,83 (д, *J* = 6,3 Гц, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 3,40 – 3,29 (м, 1Н), 2,88 – 2,80 (м, 1Н), 2,68 – 2,58 (м, 2Н), 2,56 (с, 2Н), 2,29 (с, 3Н), 2,03 – 1,95 (м, 1Н), 1,24 (с, 1Н).
245	N-(2-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]этил)-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	935,15	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,55 (с, 1Н), 11,07 (с, 1Н), 8,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н),8,54 (с, 1Н), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,78 (д, *J* = 8,1 Гц, 2Н), 7,68 – 7,61 (м, 2Н), 7,45 – 7,43 (м, 2Н), 7,41 – 7,39 (м, 2Н),7,39 – 7,37 (м, 1Н), 7,34 – 7,30 (м, 2Н),7,25 (с, 1Н), 6,80 (дд, *J* = 3,2, 1,6 Гц, 1Н), 5,11 – 4,97 (м, 2Н), 4,69 – 4,57 (м, 2Н), 4,04 (д, *J* = 12,9 Гц, 2Н), 3,83 (д, *J* = 6,5 Гц, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 2,91 (к, *J* = 17,9, 15,2 Гц, 4Н), 2,63 – 2,52 (м, 2Н), 2,02 (с, 1Н), 1,79 (д, *J* = 12,8 Гц, 2Н), 1,60 (с, 1Н), 1,47 (т, *J* = 7,1 Гц, 2Н), 1,24 (с, 1Н), 1,18 (д, *J* = 12,6 Гц, 2Н).
246	N-[2-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол- 5-ил]азетидин-3-ил]окси)этил]-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	923,40	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,55 (с, 1Н),11,08 (с, 1Н), 8,60 – 8,50 (м, 2Н), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,95 – 7,88 (м, 2Н), 7,80 (д, *J* = 8,2 Гц, 2Н), 7,68 – 7,61 (м, 2Н), 7,49 – 7,27 (м, 6Н), 6,80 (дд, *J* = 3,2, 1,7 Гц, 2Н), 6,66 (дд, *J* = 8,4, 2,1 Гц, 1Н), 5,16 – 4,94 (м, 2Н), 4,63 (с, 2Н), 4,52 (с, 1Н), 4,30 – 4,19 (м, 2Н), 3,95 – 3,78 (м, 4Н), 3,57 (д, *J* = 4,1 Гц, 5Н),3,48 – 3,39 (м, 2Н) 2,92 – 2,81 (м, 1Н), 2,58 (д, *J* = 16,9 Гц, 2Н), 2,03 (с, 1Н).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
247	N-[1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил) пиперидин-4-ил]-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	951,45	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,55 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,18 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,95 – 7,88 (м, 2H), 7,84 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,78 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,50 – 7,28 (м, 8H), 6,80 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,13 (дд, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 5,07 – 4,96 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,30 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3,83 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,75 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,01 – 2,83 (м, 3H), 2,75 (с, 2H), 2,63 (с, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,12 (к, *J* = 11,5 Гц, 3H), 1,74 (с, 2H), 1,57 (т, *J* = 11,2 Гц, 2H).
248	N-[4-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]пропансульфонил)бутил]-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	1001,45	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,56 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,46 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,96 – 7,87 (м, 2H), 7,78 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,59 (дд, *J* = 8,5, 7,1 Гц, 1H), 7,49 – 7,28 (м, 6H), 7,15 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 6,76 (т, *J* = 6,3 Гц, 1H), 5,12 – 4,95 (м, 2H), 4,63 (д, *J* = 2,1 Гц, 2H), 3,84 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,45 (д, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,26 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,15 (т, *J* = 7,7 Гц, 4H), 2,97 – 2,82 (м, 1H), 2,66 – 2,55 (м, 2H), 2,06 – 1,91 (м, 3H), 1,76 – 1,55 (м, 4H).
	(2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-[8-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)формамидо] октанамидо]-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	1122,55	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d$_6$) *δ* 12,56 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,57 (дд, J = 6,7, 4,7 Гц, 2H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,97 – 7,71 (м, 5H), 7,65 (с, 1H), 7,52 – 7,32 (м, 9H), 7,31 (дд, J = 3,3, 2,3 Гц, 1H), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,99 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,65 – 4,53 (м, 3H), 4,47 – 4,36 (м, 3H), 4,22 (дд, J = 15,9, 5,4 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,66 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,21 (к, J = 6,7 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,29 – 2,19 (м, 1H), 2,16 – 2,08 (м, 1H), 2,06 – 1,98 (м, 1H), 1,90 (ддд, J = 12,9, 8,7, 4,6 Гц, 1H), 1,48 (с, 4H), 1,25 (д, J = 7,3 Гц, 6H), 0,93 (с, 9H).

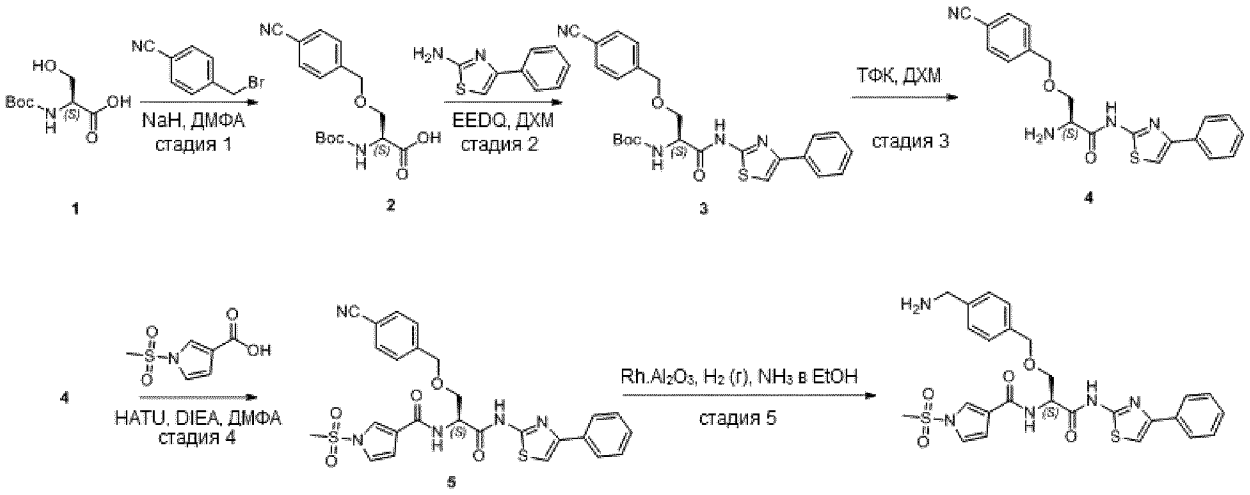
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
175	(2S)-3-([4-[(2-[[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамидо)этил](метил)амино]этил)карбамоил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	982,4	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,56 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,57 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 – 7,85 (м, 3H), 7,83 – 7,69 (м, 3H), 7,65 (с, 1H), 7,44 (к, J = 7,4 Гц, 3H), 7,43 – 7,27 (м, 5H), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (дд, J = 5,3 Гц, 1H),5,00 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H),4,59 (с, 2H), 3,83 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H),3,32 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,24 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,89 (ддд, J = 18,3, 13,8, 5,3 Гц, 1H), 2,61- 2,55 (м, 5H), 2,46 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,09 – 1,98 (м, 1H).
188	(2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)формамидо]этокси]этокси)ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	1126,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,47 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,54 – 8,46 (м, 2H), 8,39 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,91 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,86 – 7,80 (м, 2H), 7,70 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,39 – 7,33 (м, 3H), 7,31 - 7,29 (м, 6H), 7,27 - 7,25 (м, 1H), 7,24 – 7,21 (м, 1H), 6,73 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,10 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,93 (к, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 3,0 Гц, 2H), 4,49 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,37 (т, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,32 - 4,25 (м, 2H), 4,21 - 4,15 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,76 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,62 - 3,58 (м, 1H), 3,56 – 3,44 (м, 10H), 3,39 - 3,34 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,01 - 1,97 (м, 1H), 1,86 - 1,79 (м, 1H), 0,86 (с, 9H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
189	(2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-[2-[2-(2-[2-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)формамидо]этокси]этокси)этокси]ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	1070,65	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,48 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,56 – 8,46 (м, 2H), 8,38 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,91 (т, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,86 – 7,80 (м, 2H), 7,71 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,40 – 7,29 (м, 9H), 7,28 – 7,21 (м, 2H), 6,73 - 6,72 (м, 1H), 5,09 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,93 (к, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,56 (д, *J* = 3,4 Гц, 2H), 4,49 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,41 – 4,26 (м, 3H), 4,18 – 4,14 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,76 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,62 - 3,55 (м, 2H), 3,52 - 3,48 (м, 8H), 3,46 - 3,44 (м, 3H), 3,42 - 3,39 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,01 - 1,96 (м, 1H), 1,86 - 1,80 (м, 1H), 0,86 (с, 9H).
196	(2S)-3-([4-[(2-[2-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамидо)этокси]этокси]этил)карбамоил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	1013,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,55 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,55 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,44 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,03 – 7,93 (м, 2H), 7,93 – 7,87 (м, 2H), 7,84 – 7,74 (м, 3H), 7,65 (с, 1H), 7,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,47 – 7,39 (м, 2H), 7,38 (д, J = 8,2 Гц, 3H), 7,36 – 7,32 (м, 1H), 7,32 – 7,28 (м, 1H), 6,82 – 6,77 (м, 1H), 5,16 – 5,07 (м, 1H), 5,05 – 4,95 (м, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,68 – 4,57 (м, 2H), 3,83 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,55 – 3,47 (м, 6H), 3,47 – 3,42 (м, 2H), 3,41 – 3,36 (м, 2H), 3,32 – 3,26 (м, 2H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,69 – 2,52 (м, 2H), 2,06 – 2,00 (м, 1H).
197	(2S)-3-([4-[3-([[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]метил)азетидин-1-карбонил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	894,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,53 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,55 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,60 – 7,50 (м, 3H), 7,48 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,35 – 7,27 (м, 2H), 6,87 – 6,71 (м, 1H), 5,14 – 4,97 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,45 – 4,28 (м, 3H), 4,13 (т, J = 9,2 Гц, 2H), 3,95 – 3,80 (м, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,07 (с, 1H), 2,91 – 2,80 (м, 1H), 2,70 – 2,52 (м, 2H), 2,04 – 1,95 (м, 1H).

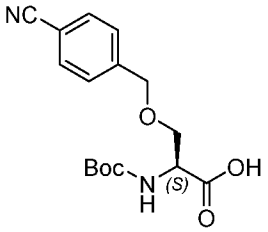
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
198	(2S)-3-([4-[3-([[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]метил)азетидин-1-карбонил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	894,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,54 (с, 1Н), 11,11 (с, 1Н), 8,55 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,98 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,95 – 7,88 (м, 2Н), 7,84 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,60 – 7,53 (м, 2Н), 7,47 – 7,42 (м, 2Н), 7,42 – 7,36 (м, 3Н), 7,37 – 7,31 (м, 2Н), 7,31 – 7,28 (м, 1Н), 6,81 – 6,78 (м, 1Н), 5,16 – 5,09 (м, 1Н), 5,02 – 4,96 (м, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 4,41 – 4,31 (м, 3Н), 4,18 – 4,07 (м, 2Н), 3,91 – 3,81 (м, 3Н), 3,57 (с, 3Н), 3,11 – 3,04 (м, 1Н), 2,93 – 2,85 (м, 1Н), 2,65 – 2,57 (м, 1Н), 2,57 – 2,53 (м, 1Н), 2,08 – 2,02 (м, 1Н).
200	N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	868,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d$_6$) δ 12,55 (с, 1Н), 11,11 (с, 1Н), 8,70 – 8,63 (м, 1Н), 8,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 8,00 – 7,94 (м, 1Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,86 – 7,77 (м, 3Н), 7,65 (с, 1Н), 7,49 – 7,27 (м, 8Н), 6,82 – 6,77 (м, 1Н), 5,16 – 5,07 (м, 1Н), 5,05 – 4,95 (м, 1Н), 4,69 – 4,57 (м, 2Н), 4,35 – 4,28 (м, 2Н), 3,87 – 3,80 (м, 2Н), 3,70 – 3,61 (м, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 2,96 – 2,82 (м, 1Н), 2,68 – 2,53 (м, 2Н), 2,06 – 1,97 (м, 1Н).
201	N-(6-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]гексил)-4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]бензамид	923,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,55 (с, 1Н), 11,05 (с, 1Н), 8,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 8,38 (т, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,80 – 7,74 (м, 2Н), 7,65 (с, 1Н), 7,55 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 7,43 (т, *J* = 7,6 Гц, 2Н), 7,42 – 7,37 (м, 2Н),7,37 – 7,27 (м, 2Н), 7,09 (т, *J* = 5,4 Гц, 1Н), 6,94 (д, *J* = 2,1 Гц, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 6,77 (с, 1Н), 5,01 (ддд, *J* = 13,4, 10,7, 5,9 Гц, 2Н), 4,68 – 4,57 (м, 2Н), 3,83 (д, *J* = 6,4 Гц, 2Н), 3,56 (с, 3Н),3,24– 3,19 (м, 2Н), 3,18 (дт, *J* = 32,3, 6,5 Гц, 2Н), 2,87 (ддд, *J* = 17,3, 14,1, 5,5 Гц, 1Н), 2,57 (д, *J* = 16,7 Гц, 2Н), 2,05 – 1,94 (м, 1Н), 1,57 (т, *J* = 6,9 Гц, 2Н), 1,37– 1,31 (м, 4Н)1,36 (тд, *J* = 10,3, 6,8 Гц, 1Н).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
231	(2S)-3-([4-[4-([1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-ил]метил)пиперазин-1-карбонил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид; соль с муравьиной кислотой	962,45	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,53 (с, 1Н), 11,07 (с, 1Н), 8,55 (д, *J* = 7,3 Гц, 1Н), 8,01 – 7,96 (м, 1Н), 7,91 (д, *J* = 7,7 Гц, 2Н), 7,68 – 7,60 (м, 2Н), 7,43 (т, *J* = 7,7 Гц, 2Н), 7,36 (т, *J* = 8,5 Гц, 2Н), 7,33 – 7,27 (м, 3Н), 6,80 - 6,77 (м, 2Н), 6,64 (дд, *J* = 8,3, 2,2 Гц, 1Н), 5,04 - 4,98 (м, 2Н), 4,61 (с, 2Н), 4,11 (т, *J* = 8,2 Гц, 2Н), 3,84 (д, *J* = 6,3 Гц, 2Н), 3,68 - 3,66 (м, 2Н), 3,57 - 3,51 (м, 6Н), 3,03 – 2,81 (м, 2Н), 2,64 – 2,55 (м, 3Н), 2,33 - 2,32 (м, 2Н), 2,30 – 2,25 (м, 1Н), 2,05 – 1,94 (м, 1Н), 1,34 (с, 1Н), 1,24 - 1,19 (м, 2Н), 1,16 - 1,48 (м, 1Н).
232	(2S,4R)-4-гидрокси-1-[(2S)-2-[6-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)формамидо]гексанамидо]-3,3-диметилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	1094,55	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,54 (с, 1Н), 8,99 (с, 1Н), 8,56 (дд, *J* = 6,7, 3,9 Гц, 2Н), 8,37 (т, *J* = 5,7 Гц, 1Н), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,88 (м, 2Н), 7,84 (д, *J* = 9,4 Гц, 1Н), 7,80 – 7,74 (м, 2Н), 7,65 (с, 1Н), 7,47 – 7,33 (м, 9Н), 7,31 - 7,30 (м, 1Н), 6,80 (дд, J = 3,3, 1,7 Гц, 1Н), 5,13 (д, *J* = 3,6 Гц, 1Н), 5,00 (к, *J* = 6,5 Гц, 1Н), 4,69 – 4,59 (м, 2Н), 4,54 (д, *J* = 9,4 Гц, 1Н), 4,49 – 4,39 (м, 2Н), 4,35 (с, 1Н), 4,25 - 4,19 (м, 1Н), 3,84 (д, *J* = 6,4 Гц, 2Н), 3,71 – 3,61 (м, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 3,21 - 3,19 (м, 1Н), 2,45 (с, 3Н), 2,30 - 2,21 (м, 1Н), 2,18 – 1,99 (м, 2Н), 1,94 - 1,87 (м, 1Н), 1,53 - 1,42 (м, 4Н), 1,31 - 1,24 (м, 3Н), 0,93 (с, 9Н).

Получение (2S)-3-[[4-(аминометил)фенил]метокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамида



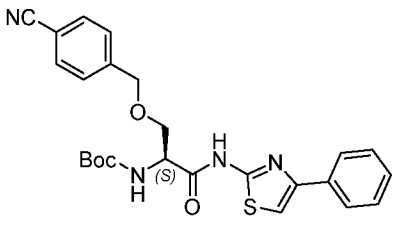
*Стадия 1: Получение (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(4-цианофенил)метокси]пропановой кислоты (промежуточное соединение **2**)*



2

К перемешанному раствору (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипропановой кислоты (10,00 г, 48,731 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (50,00 мл) по частям добавляли NaH (60%) (4,29 г, 107,208 ммоль, 2,20 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при 0 °C, затем добавляли 4-(бромметил)бензонитрил (9,55 г, 48,731 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали полученную смесь еще 2 часа при комнатной температуре, затем гасили водой при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения **2** (12 г, 76,87%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 321.

*Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[(1S)-2-[(4-цианофенил)метокси]-1-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этил]карбамата (промежуточное соединение **3**)*

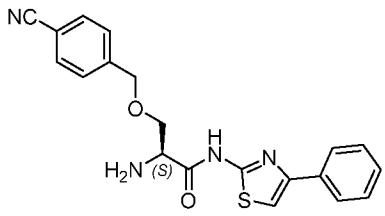


3

К перемешанному раствору промежуточного соединения **2** (3,27 г, 10,213 ммоль, 1,20 экв.) и фентиазамина (1,50 г, 8,511 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30,00 мл) добавляли этил-2-этокси-1,2-

дигидрохинолин-1-карбоксилат (2,53 г, 10,213 ммоль, 1,20 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращеннно-фазовой флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения **3** (4 г, 98,20%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 479.

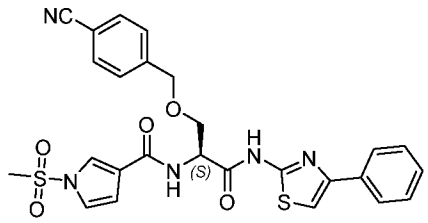
*Стадия 3: Получение (2S)-2-амино-3-[(4-цианофенил)метокси]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамида (промежуточное соединение **4**)*



4

Раствор промежуточного соединения **3** (1,10 г, 2,299 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (3,00 мл) в ДХМ (15,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **4** (1,3 г, неочищенное) в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 379.

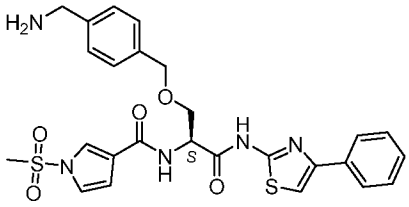
*Стадия 4: Получение (2S)-3-[(4-цианофенил)метокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамида (промежуточное соединение **5**)*



5

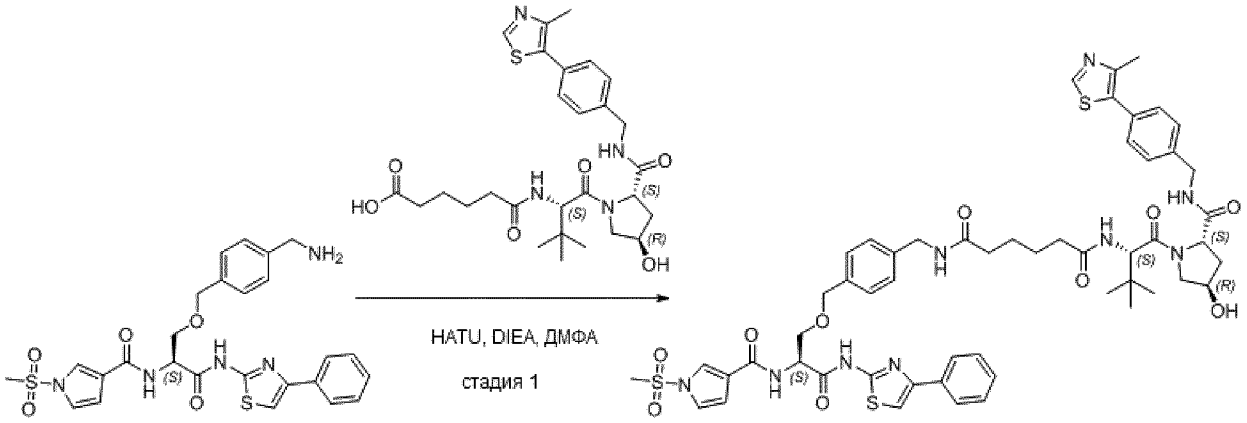
Раствор 1-метансульфонилпиррол-3-карбоновой кислоты (0,78 г, 4,122 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (1,33 г, 10,305 ммоль, 3,00 экв.) и HATU (1,57 г, 4,122 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (15,00 мл) перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. К полученной выше смеси добавляли промежуточное соединение **4** (1,30 г, 3,435 ммоль, 1,00 экв.) и продолжали перемешивание еще 2 часа при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения **5** (1,4 г, 74,15%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 550.

Стадия 5: Получение (2S)-3-[[4-(аминометил)фенил]метокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамида



Суспензию $Rh.Al_2O_3$ (1,95 г, 18,949 ммоль, 20,83 экв.) и промежуточного соединения **5** (500,00 мг, 0,910 ммоль, 1,00 экв.) в этанольном растворе аммиака (10,00 мл) перемешивали при 50 °C в течение ночи при давлении водорода 20 атм. После фильтрации и концентрирования очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 19,85%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ =554.

Соединение 208. Получение N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N'-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]гександиамида



208

К перемешанной смеси (2S)-3-[[4-(аминометил)фенил]метокси]-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамида (13,00 мг, 0,023 ммоль, 1,00 экв.) и 5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентановой кислоты (13,12 мг, 0,023 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1 мл) по частям добавляли HATU (10,71 мг, 0,028 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (0,20 мл, 1,148 ммоль, 48,90 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **208** (3,0 мг, 11,68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 1094,55. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,53 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,61 – 8,49 (м, 2H), 8,24 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,93 – 7,80 (м, 3H), 7,65 (с, 1H), 7,50 – 7,36 (м, 7H), 7,33 – 7,27 (м, 1H), 7,26 – 7,21 (м, 2H), 7,17 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,79 (дд, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,14 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,98 (т, J = 6,5

Гц, 1H), 4,54 (с, 3H), 4,52 – 4,38 (м, 2H), 4,35 (с, 1H), 4,29 – 4,17 (м, 3H), 3,79 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,11 (с, 5H), 2,06 – 1,83 (м, 1H), 1,48 (с, 4H), 0,94 (с, 9H).

Таблица 24. Следующие соединения получали, используя стандартные химические приемы и способы, подобные тем, которые были использованы для получения **соединения 208.**

№ соединения	**Название**	**ЖХМС (ИЭР) (m/z)**	**1H ЯМР**
209	N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N'-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]додеканди амид	1178,65	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,51 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,59 – 8,49 (м, 2H), 8,22 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,97 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,88 (м, 2H), 7,83 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,48 – 7,36 (м, 6H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 7,25 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,16 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,79 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,97 (к, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,49 (м, 3H), 4,47 – 4,40 (м, 2H), 4,35 (с, 1H), 4,22 (дд, *J* = 12,5, 5,7 Гц, 3H), 3,78 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,69 – 3,62 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,28 – 2,22 (м, 1H), 2,13 – 2,06 (м, 3H), 2,04 – 1,99 (м, 1H), 1,94 – 1,88 (м, 1H), 1,53 – 1,41 (м, 4H), 1,21 (с, 12H), 0,93 (с, 9H).
210	N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N'-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]октандиам ид	1122,30	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,52 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,59 – 8,48 (м, 2H), 8,22 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,97 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,83 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,48 – 7,36 (м, 6H), 7,35 – 7,28 (м, 2H), 7,25 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,16 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,79 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,97 (к, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,49 (м, 3H), 4,47 – 4,39 (м, 2H), 4,38 – 4,32 (м, 1H), 4,22 (дд, *J* = 12,7, 5,6 Гц, 3H), 3,78 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,66 (д, *J* = 4,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,24 (дт, *J* = 14,7, 7,7 Гц, 1H), 2,11 – 2,03 (м, 3H), 2,04 – 1,97 (м, 1H),1,94 – 1,86 (м, 1H), 1,47 (с, 4H), 1,23 (д, *J* = 6,2 Гц, 4H), 0,93 (с, 9H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
212	5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]-N-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]пентанамид	910,40	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ12,52 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,52 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 8,28 (т, *J* = 5,9 Гц, 1Н), 7,97 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,88 (м, 2Н), 7,84 – 7,77 (м, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,49 (д, *J* = 8,6 Гц, 1Н), 7,46 – 7,40 (м, 3Н), 7,36 – 7,28 (м, 2Н), 7,27 – 7,23 (м, 2Н), 7,20 – 7,15 (м, 2Н), 6,79 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 5,07 (дд, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1Н), 4,97 (к, J = 6,5 Гц, 1Н), 4,57 – 4,49 (м, 2Н), 4,27 – 4,13 (м, 4Н), 3,78 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 2,94 – 2,82 (м, 1Н), 2,62 – 2,52 (м, 2Н), 2,24 – 2,15 (м, 2Н), 2,07 – 1,97 (м, 1Н), 1,80 – 1,65 (м, 4Н).
214	11-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]-N-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]ундеканамид	993,45	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,49 (с, 1Н), 11,09 (с, 1Н), 8,52 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 8,23 (т, J = 6,0 Гц, 1Н), 7,97 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,64 (с, 1Н), 7,57 (дд, J = 8,4, 7,0 Гц, 1Н), 7,43 (дд, J = 8,4, 7,0 Гц, 2Н), 7,36 – 7,30 (м, 1Н), 7,29 (дд, J = 3,3, 2,0 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 7,08 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,01 (д, J = 7,0 Гц, 1Н), 6,79 (дд, J = 3,3, 2,0 Гц, 1Н), 6,51 (т, J = 6,0 Гц, 1Н), 5,05 (дд, J = 13,0, 5,3 Гц, 1Н), 4,97 (к, J = 6,6 Гц, 1Н), 4,61 – 4,46 (м, 2Н), 4,20 (д, J = 5,9 Гц, 2Н), 3,78 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 3,28 - 3,24 (м, 2Н), 2,95 – 2,80 (м, 1Н), 2,65 – 2,52 (м, 2Н), 2,08 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 2,05 – 1,96 (м, 1Н), 1,60 - 1,53 (м, 2Н), 1,53 - 1,45 (м, 2Н), 1,36 - 1,28 (м, 4Н), 1,28 – 1,20 (м, 8Н).
216	1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)-N-[(4- [[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]пиперидин-4-карбоксамид; соль с муравьиной кислотой	965,45	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,53 (с, 1Н), 11,12 (с, 1Н), 8,53 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 8,26 (т, *J* = 5,9 Гц, 1Н), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,96 – 7,88 (м, 2Н), 7,84 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,50 – 7,40 (м, 3Н), 7,40 – 7,23 (м, 5Н), 7,16 (д, *J* = 8,1 Гц, 2Н), 6,80 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 5,13 (дд, *J* = 12,8, 5,3 Гц, 1Н), 4,97 (к, *J* = 6,5 Гц, 1Н), 4,61 – 4,47 (м, 2Н), 4,31 (с, 2Н), 4,22 (д, *J* = 5,8 Гц, 2Н), 3,79 (д, *J* = 6,4 Гц, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 3,00 (д, *J* = 11,3 Гц, 3Н), 2,82 (д, *J* = 21,8 Гц, 3Н), 2,63 (д, *J* = 3,1 Гц, 1Н), 2,22 – 1,98 (м, 4Н), 1,65 – 1,51 (м, 4Н).

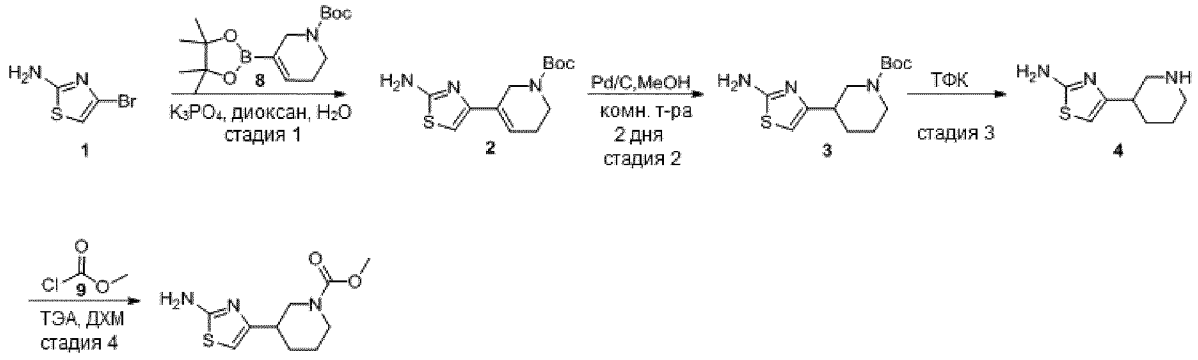
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1H ЯМР
217	3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этокси)этокси]-N-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]пропанамид	970,45	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,53 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,53 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,31 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,98 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,88 (м, 2H), 7,82 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,48 – 7,40 (м, 3H), 7,37 – 7,22 (м, 5H), 7,18 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,79 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (дд, *J* = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,97 (к, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,53 (д, *J* = 2,6 Гц, 2H), 4,35 – 4,17 (м, 4H), 3,78 (т, *J* = 5,8 Гц, 4H), 3,63 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,56 (д, *J* = 3,0 Гц, 5H), 3,51 (дд, *J* = 6,1, 3,4 Гц, 2H), 2,96 – 2,81 (м, 1H), 2,59 (д, *J* = 19,3 Гц, 2H), 2,36 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,13 – 1,99 (м, 1H).
176	(2S)-3-([4-[(3-[6-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]пропанамидо)метил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид	962,45	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,55 (с, 1H),11,08 (с, 1H), 8,54 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,98 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,64 (т, *J* = 4,1 Гц, 2H), 7,44 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,37 – 7,24 (м, 4H), 7,20 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,78 (д, *J* = 3,0 Гц, 2H), 6,63 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,11 – 4,95 (м, 2H), 4,55 (д, *J* = 2,7 Гц, 2H), 4,23 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,07 (с, 4H), 3,80 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,29 (с, 4H), 2,86 (д, *J* = 14,1 Гц, 2H), 2,58 (т, *J* = 7,9 Гц, 3H), 2,14 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,01 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H).
177	N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N'-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]декандиамид	1150,6	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,51 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,60 – 8,47 (м, 2H), 8,23 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,97 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,87 (м, 2H), 7,83 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,48 – 7,37 (м, 5H), 7,37 – 7,28 (м, 3H), 7,25 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,16 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,79 (дд, *J* = 3,2, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,97 (к, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,58 - 4,53 (м, 2H), 4,48 – 4,38 (м, 2H), 4,35 - 4,33 (м, 1H), 4,25 - 4,19 (м, 3H), 3,78 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,66 - 3,64 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,54 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,54 - 2,20 (м, 1H), 2,14 – 2,03 (м, 4H), 1,94 - 1,87 (м, 1H), 1,51 - 1,45 (м, 4H), 1,25 - 1,17 (м, 8H), 0,93 (с, 9H).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
178	4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]-N-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]бутанамид	896,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ12,51(с, 1Н), 11,11 (с, 1Н), 8,58 – 8,50 (м, 1Н), 8,39 – 8,30 (м, 1Н), 8,00 – 7,97 (м, 1Н), 7,95 – 7,88 (м, 2Н), 7,86 – 7,76 (м, 1Н), 7,68 – 7,64 (м, 1Н), 7,53 – 7,40 (м, 4Н), 7,37 – 7,28 (м, 2Н), 7,28 – 7,22 (м, 2Н), 7,21 – 7,15 (м, 2Н), 6,83 – 6,77 (м, 1Н), 5,12 – 5,04 (м, 1Н), 5,02 – 4,93 (м, 1Н), 4,54 (с, 2Н), 4,29 – 4,12 (м, 4Н), 3,79 (д, *J* = 6,4 Гц, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 2,87 (д, *J* = 13,2 Гц, 1Н), 2,66 – 2,53 (м, 2Н), 2,35 (т, *J* = 7,4 Гц, 2Н), 2,13 – 1,87 (м, 3Н).
179	7-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]-N-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил] фенил)метил]гептанамид	938,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,52 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,52 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 8,27 – 8,20 (м, 1Н), 8,00 – 7,94 (м, 1Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,84 – 7,76 (м, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,53 – 7,47 (м, 1Н), 7,47 – 7,39 (м, 3Н), 7,37 – 7,27 (м, 2Н), 7,27 – 7,22 (м, 2Н), 7,20 – 7,13 (м, 2Н), 6,82 – 6,76 (м, 1Н), 5,12 – 5,03 (м, 1Н), 5,01 – 4,92 (м, 1Н), 4,59 – 4,47 (м, 2Н), 4,24 – 4,14 (м, 4Н), 3,81 – 3,75 (м, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 2,94 – 2,80 (м, 1Н), 2,66 – 2,51 (м, 2Н), 2,16 – 2,05 (м, 2Н), 2,05 – 1,98 (м, 1Н), 1,77 – 1,68 (м, 2Н), 1,59 – 1,47 (м, 2Н), 1,50 – 1,38 (м, 2Н), 1,37 – 1,28 (м, 2Н).
180	11-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]-N-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]ундеканамид	993,45	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,49 (с, 1Н), 11,09 (с, 1Н), 8,52 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 8,23 (т, J = 6,0 Гц, 1Н), 7,97 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,64 (с, 1Н), 7,57 (дд, J = 8,4, 7,0 Гц, 1Н), 7,43 (дд, J = 8,4, 7,0 Гц, 2Н), 7,36 – 7,30 (м, 1Н), 7,29 (дд, J = 3,3, 2,0 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 7,08 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,01 (д, J = 7,0 Гц, 1Н), 6,79 (дд, J = 3,3, 2,0 Гц, 1Н), 6,51 (т, J = 6,0 Гц, 1Н), 5,05 (дд, J = 13,0, 5,3 Гц, 1Н), 4,97 (к, J = 6,6 Гц, 1Н), 4,61 – 4,46 (м, 2Н), 4,20 (д, J = 5,9 Гц, 2Н), 3,78 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 3,28 - 3,24 (м, 2Н), 2,95 – 2,80 (м, 1Н), 2,65 – 2,52 (м, 2Н), 2,08 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 2,05 – 1,96 (м, 1Н), 1,60 - 1,53 (м, 2Н), 1,53 - 1,45 (м, 2Н), 1,36 - 1,28 (м, 4Н), 1,28 – 1,20 (м, 8Н).

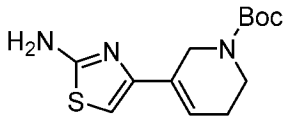
№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
181	(3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этокси)этокси]-N-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]пропанамид	969,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,51 (с, 1Н), 11,09 (с, 1Н), 8,52 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 8,27 (т, *J* = 6,0 Гц, 1Н), 7,97 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,64 (с, 1Н), 7,57 (дд, *J* = 8,6, 7,1 Гц, 1Н), 7,43 (т, *J* = 7,6 Гц, 2Н), 7,36 – 7,27 (м, 2Н), 7,24 (д, *J* = 7,9 Гц, 2Н), 7,17 (д, *J* = 7,9 Гц, 2Н), 7,12 (д, *J* = 8,6 Гц, 1Н), 7,03 (д, *J* = 7,0 Гц, 1Н), 6,79 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 6,59 (т, *J* = 5,9 Гц, 1Н),5,05 – 4,97 (м, 2Н), 4,58 – 4,47 (м, 2Н), 4,22 (д, *J* = 5,9 Гц, 2Н), 3,78 (д, *J* = 6,4 Гц, 4Н), 3,65 – 3,58 (м, 3Н), 3,49 (дд, *J* = 6,1, 3,5 Гц, 2Н), 3,43 (к, *J* = 5,6 Гц, 2Н), 2,87 (ддд, *J* = 17,4, 14,0, 5,4 Гц, 1Н), 2,63 – 2,51 (м, 2Н), 2,35 (т, *J* = 6,4 Гц, 2Н), 2,10 – 1,97 (м, 1Н).
182	3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этокси)этокси]-N-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]пропанамид	970	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,52 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,52 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 8,28 (т, *J* = 6,1 Гц, 1Н), 7,97 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,85 (м, 2Н), 7,79 (дд, *J* = 8,5, 7,3 Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,50 (д, *J* = 8,5 Гц, 1Н), 7,47 – 7,39 (м, 3Н), 7,36 – 7,31 (м, 1Н), 7,31 – 7,28 (м, 1Н), 7,24 (д, *J* = 8,0 Гц, 2Н), 7,17 (д, *J* = 7,9 Гц, 2Н), 6,79 (дд, *J* = 3,3, 1,6 Гц, 1Н), 5,10 - 5,05 - 5,01 (м, 1Н), 4,97 (к, *J* = 6,6 Гц, 1Н), 4,52 (д, J = 4,3 Гц, 2Н), 4,31 (т, *J* = 4,6 Гц, 2Н), 4,22 (д, *J* = 5,9 Гц, 2Н), 3,79 - 3,76 (м, 4Н), 3,66 – 3,58 (м, 4Н), 3,56 (с, 3Н), 3,51 - 3,48 (м, 2Н), 2,93 - 2,84 (м, 1Н), 2,61 - 2,55 (м, 2Н), 2,39 – 2,28 (м, 2Н), 2,05 – 1,96 (м, 1Н).
211	N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-N'-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]тетрадекандиамид	1206,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,50 (с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,64 – 8,43 (м, 2Н), 8,33 – 8,13 (м, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,91 (д, J = 7,7 Гц, 2Н), 7,83 (д, J = 9,3 Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,52 – 7,34 (м, 6Н), 7,35 – 7,28 (м, 2Н), 7,28 – 7,20 (м, 2Н), 7,22 – 7,10 (м, 2Н), 6,79 (с, 1Н), 5,12 (с, 1Н), 5,03 – 4,86 (м, 1Н), 4,62 – 4,47 (м, 3Н), 4,49 – 4,30 (м, 3Н), 4,30 – 4,11 (м, 3Н), 3,90 – 3,74 (м, 2Н), 3,71 – 3,60 (м, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 2,44 (с, 3Н), 2,31 – 2,17 (м, 1Н), 2,16 – 2,05 (м, 3Н), 2,06 – 1,97 (м, 1Н), 1,91 (с, 1Н), 1,60 – 1,36 (м, 4Н), 1,22 (с, 16Н), 0,93 (с, 9Н).

№ соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) (m/z)	1Н ЯМР
213	8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]-N-[(4-[[(2S)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]этокси]метил]фенил)метил]октанамид	952,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,52 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,52 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 8,27 – 8,19 (м, 1Н), 8,00 – 7,94 (м, 1Н), 7,94 – 7,86 (м, 2Н), 7,84 – 7,76 (м, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,50 (д, *J* = 8,6 Гц, 1Н), 7,47 – 7,39 (м, 3Н), 7,37 – 7,27 (м, 2Н), 7,27 – 7,22 (м, 2Н), 7,20 – 7,13 (м, 2Н), 6,81 – 6,76 (м, 1Н), 5,12 – 5,03 (м, 1Н), 5,01 – 4,92 (м, 1Н), 4,59 – 4,47 (м, 2Н), 4,24 – 4,14 (м, 4Н), 3,81 – 3,75 (м, 2Н), 3,56 (с, 3Н), 2,94 – 2,80 (м, 1Н), 2,63 – 2,55 (м, 1Н), 2,55 – 2,51 (м, 1Н), 2,13 – 2,09 (м, 2Н), 2,05 – 1,97 (м, 1Н), 1,79 – 1,67 (м, 2Н), 1,57 – 1,44 (м, 2Н), 1,47 – 1,34 (м, 2Н), 1,33 – 1,22 (м, 4Н).
215	(2S)-3-([4-[(3-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]пропанамидо)метил]фенил]метокси)-2-[(1-метансульфонилпиррол-3-ил)формамидо]-N-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пропанамид; соль с муравьиной кислотой	950,45	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,97 (т, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,94 – 7,86 (м, 2Н), 7,70 (д, *J* = 8,5 Гц, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,45 (т, *J* = 7,7 Гц, 2Н), 7,39 – 7,28 (м, 3Н), 7,23 (к, *J* = 8,2 Гц, 5Н), 6,80 (дд, *J* = 3,3, 1,7 Гц, 1Н), 5,07 (дд, *J* = 12,7, 5,4 Гц, 1Н), 4,94 (т, *J* = 6,3 Гц, 1Н), 4,52 (д, *J* = 4,2 Гц, 2Н), 4,25 (с, 2Н), 3,79 (д, *J* = 6,4 Гц, 2Н), 3,54 (с, 4Н), 3,45 (с, 4Н), 2,94 – 2,71 (м, 4Н), 2,70 – 2,55 (м, 3Н), 2,51 – 2,45 (м, 1Н), 2,45 – 2,32 (м, 2Н), 2,04 (дд, *J* = 13,1, 6,3 Гц, 1Н).

Получение метил-3-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата



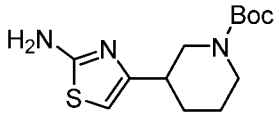
*Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **2**)*



2

Раствор 4-бром-1,3-тиазол-2-амина (900,00 мг, 5,027 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1554,34 мг, 5,027 ммоль, 1,00 экв.), K_3PO_4 (2134,04 мг, 10,054 ммоль, 2,00 экв.), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (655,24 мг, 1,005 ммоль, 0,20 экв.) и H_2O (9,00 мл) в диоксане (45,00 мл) перемешивали в течение ночи при 80 °C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (1:1), с получением промежуточного соединения **2** (1,1 г, 77,77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 282.

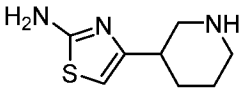
*Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **3**)*



3

Раствор промежуточного соединения **2** (300,00 мг, 1,066 ммоль, 1,00 экв.) и 10% Pd/C (120,00 мг, 1,128 ммоль, 1,06 экв.) в MeOH (15,00 мл) перемешивали в течение 2 дней при 30 °C в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, промывали осадок на фильтре MeOH. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения **3** (100 мг, 33,10%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 284.

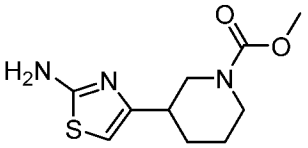
*Стадия 3: Получение 4-(пиперидин-3-ил)-1,3-тиазол-2-амина (промежуточное соединение **4**)*



4

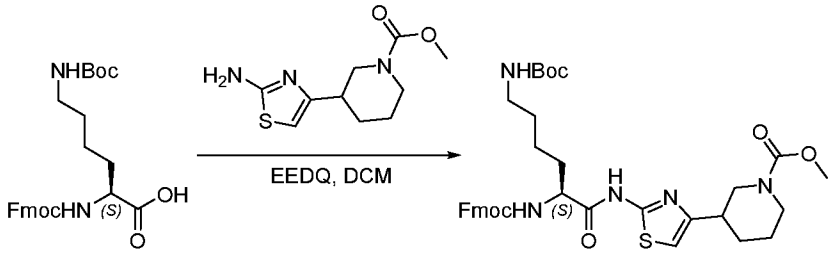
Раствор промежуточного соединения **3** (100,00 мг, 0,353 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (0,50 мл) в ДХМ (2,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **4** (60 мг, 92,78%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 184.

Стадия 4: Получение метил-3-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата



К перемешанному раствору промежуточного соединения **4** (60,00 мг, 0,327 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (198,77 мг, 1,964 ммоль, 6,00 экв.) в ДХМ (4,00 мл) по каплям добавляли метилхлорформиат (27,84 мг, 0,295 ммоль, 0,90 экв.) в ДХМ (1,00 мл) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 0 °C, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ (PE/EtOAc 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 69,62%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 242.

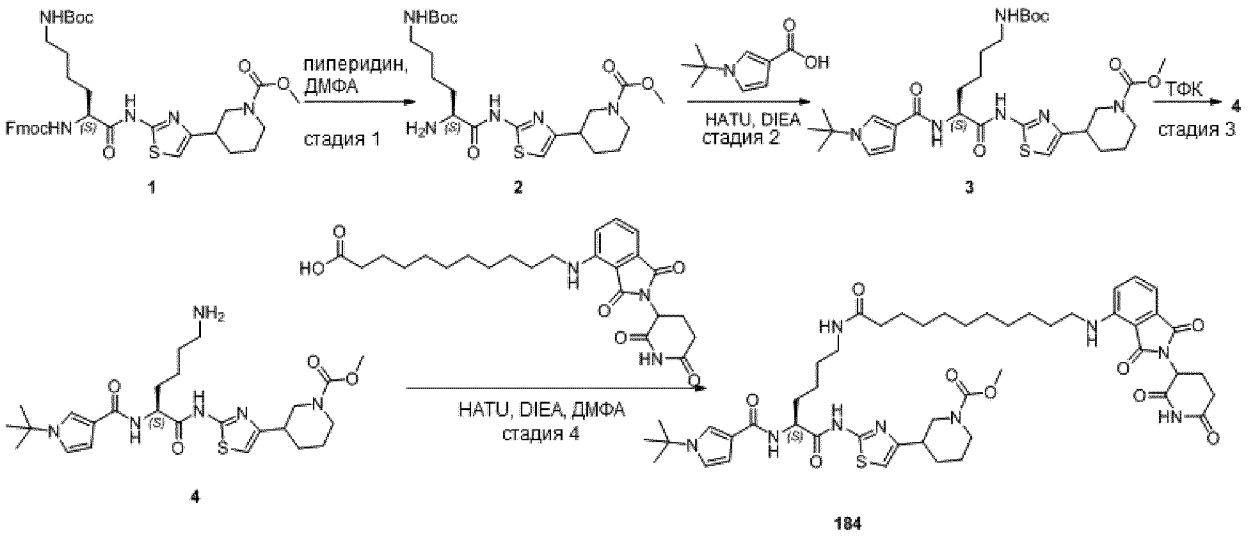
Получение метил-3-[2-[(2S)-6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино]гексанамидо]-1,3-тиазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата



1

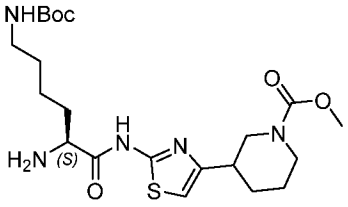
Раствор (2S)-6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино]гексановой кислоты (300,00 мг, 0,640 ммоль, 1,00 экв.), метил-3-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (154,50 мг, 0,640 ммоль, 1,00 экв.) и этил-2-этокси-2H-хинолин-1-карбоксилата (158,34 мг, 0,640 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (15,00 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (1:1), с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 90,30%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 692.

Соединение 184. Получение метил-3-[2-[(2S)-2-[(1-трет-бутилпиррол-3-ил)формамидо]-6-(11-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]ундеканамидо)гексанамидо]-1,3-тиазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата



1 2 3 4 184

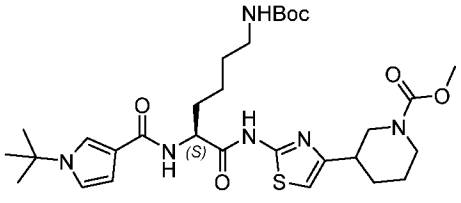
*Стадия 1: Получение метил-3-[2-[(2S)-2-амино-6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]гексанамидо]-1,3-тиазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **2**)*



2

К перемешанному раствору метил-3-[2-[(2S)-6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино]гексанамидо]-1,3-тиазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,145 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (2,00 мл) добавляли пиперидин (0,40 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь напрямую очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения **2** (50 мг, 73,66%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 470.

*Стадия 2: Получение метил-3-[2-[(2S)-6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(1-трет-бутилпиррол-3-ил)формамидо]гексанамидо]-1,3-тиазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **3**)*

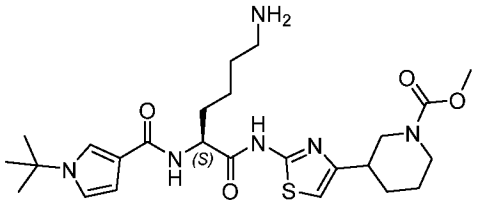


3

К перемешанному раствору 1-трет-бутилпиррол-3-карбоновой кислоты (17,80 мг, 0,106 ммоль, 1,00 экв.), HATU (48,58 мг, 0,128 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (41,28 мг, 0,319 ммоль, 3,00 экв.)

в ДМФА (2,00 мл) добавляли промежуточное соединение **2** (50,00 мг, 0,106 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2x 10 мл), сушили над безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ (PE/EtOAc 1:2) с получением промежуточного соединения **3** (60 мг, 91,07%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 619.

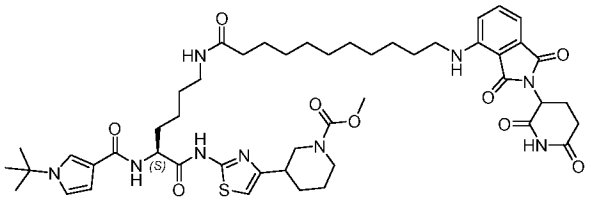
*Стадия 3: Получение метил-3-[2-[(2S)-6-амино-2-[(1-трет-бутилпиррол-3-ил)формамидо]гексанамидо]-1,3-тиазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение **4**)*



4

К перемешанному раствору промежуточного соединения **3** (14,00 мг, 0,023 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (0,30 мл) добавляли ТФК (0,10 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения **4** (11,4 мг, 97,15%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 519.

*Стадия 4: Получение метил-3-[2-[(2S)-2-[(1-трет-бутилпиррол-3-ил)формамидо]-6-(11-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]ундеканамидо)гексанамидо]-1,3-тиазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (**соединение 184**)*



184

К перемешанному раствору 11-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]ундекановой кислоты (10,00 мг, 0,022 ммоль, 1,00 экв.), HATU (9.97 мг, 0,026 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (8,47 мг, 0,066 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (0,50 мл) добавляли промежуточное соединение **4** (11,34 мг, 0,022 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 184** (5,6 мг, 26,74%) в виде желто-зеленого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,19 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 7,81 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,73 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,63 – 7,52 (м, 2H), 7,09 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,02 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,95 (т, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,57 – 6,46 (м, 2H), 5,11 – 4,99 (м, 1H), 4,53 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,24 – 4,15 (м, 1H), 3,99 – 3,93 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,32 – 3,24 (м, 2H), 3,03 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,97 – 2,58

(м, 4H), 2,58 – 2,52 (м, 1H), 2,07 – 1,96 (м, 4H), 1,91 – 1,63 (м, 4H), 1,63 – 1,51 (м, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,46 – 1,37 (м, 5H), 1,36 – 1,27 (м, 5H), 1,25 – 1,19 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 958,60.

Пример 2. Разрушение BRM и BRG1 соединениями согласно настоящему изобретению

В данном примере продемонстрирована способность соединений согласно настоящему описанию разрушать белок слияния HiBit-BRM или HiBit-BRG1 в клеточном анализе разложения.

Методика: Получали стабильную клеточную линию HeLa, экспрессирующую HiBiT-BRM. На 0 день высевали 5000 клеток в 40 мкл среды в каждую лунку 384-луночных планшетов для клеточных культур. На 1 день обрабатывали клетки 120 нл ДМСО или 120 нл 3-кратной серийно разбавленных в ДМСО соединений (10 точек в двух повторностях с наибольшей конечной дозой 30 мкМ). Затем инкубировали планшеты в течение 24 часов в стандартном инкубаторе для тканевых культур и уравновешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Получали свежий реагент литической системы обнаружения Nano-Glo HiBiT (Promega N3050) и добавляли 20 мкл в каждую лунку. После добавления указанного реагента, содержащего LgBit, белки HiBiT и LgBiT ассоциируются с образованием люминесцентной люциферазы NanoBiT. Встряхивали планшеты в течение 10 минут при комнатной температуре и считывали биолюминесценцию на планшетридере EnVision (PerkinElmer).

Для измерения деградации BRG1 получали стабильную клеточную линию HeLa, экспрессирующую HiBit-BRG1 и LgBit. Затем следовали описанному выше протоколу.

Деградацию в % рассчитывали по следующей формуле: % деградации = 100%-100% x ($Lum_{образца}$ – Lum_{LC}) / (Lum_{HC} –Lum_{LC}). Клетки, обработанные ДМСО, использовали в качестве верхнего контроля (HC), а клетки, обработанные 2 мкМ раствором известного стандарта деструктора BRM/BRG1, использовали в качестве нижнего контроля (LC). Подгоняли данные под четырехпараметрическую нелинейную кривую для расчета значений IC_{50} (мкМ), представленных в таблице 19.

Результаты: В таблице 25, представленной ниже, показано, что соединения согласно настоящему изобретению обеспечивали разложение как BRM, так и BRG1. Результаты в таблице 25 демонстрируют, что многие соединения согласно настоящему описанию проявляют значение IC_{50} < 1 мкМ для разложения BRM, что свидетельствует об их применимости в качестве соединений для снижения уровней и/или активности BRM и возможности их использования для лечения расстройств, связанных с BRM.

Таблица 25.

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRM HiBit	Деградация BRG1 HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRG1 HiBit
1	+++	A	+++	A
2	+	C	+	C
3	+	C	+	C
4	+	C	+	C

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRM HiBit	Деградация BRG1 HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRG1 HiBit
5	+	C	+	C
6	+	C	+	C
7	+	C	+	C
8	+++	B	+++	B
9	+	C	+	C
10	+	C	+	C
11	+	C	++	B
12	+	C	+++	A
13	+	C	+++	B
14	+	C	+	C
15	+	C	+	C
16	+	C	+	C
17	+	C	+	C
18	+	C	+	C
19	++++	A	+++	A
20	+	C	+	B
21	+	C	+	C
27	+	C	+	C
29	+	C	+	C
30	+	C	+	C
31	+++	A	+++	A
32	+	C	+	C
33	+	C	+	C
34	+++	B	+++	B
35	+++	A	++++	A
36	+	C	+	C
37	+	C	+	C
38	+	C	+++	A
39	+	C	+	C
40	++++	A	++++	A
41	+	C	+	C
42	+	C	+++	B
43	+	C	+++	B
44	++	B	++	A
45	+	C	+	C
47	++++	B	++++	B

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRM HiBit	Деградация BRG1 HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRG1 HiBit
48	+	C	++	B
49	++++	A	++++	A
50	+++	A	+++	A
51	+	C	+++	B
52	+	C	+++	B
53	++++	A	++++	A
54	+	C	+	C
55	+++	B	+++	B
56	+	C	+	C
57	+	C	+	C
59	+	C	+	C
60	+	C	+	C
61	++	B	+++	B
62	+++	A	+++	A
63	+	C	+	C
64	+	C	+	C
65	++++	A	++++	A
67	+	C	+	C
68	+++	B	+++	B
69	++++	A	+++	A
70	++++	A	++++	A
71	+	C	+	C
72	+	C	+	C
73	+++	A	+++	A
74	+	C	+	C
75	+++	B	+++	A
76	+	C	+	C
77	+	C	+	C
78	+	C	+	C
79	+	C	+	C
80	+	C	+	C
81	+	C	+++	B
82	+	C	+	C
83	+	C	+	C
84	+	C	+	C
85	+++	A	+++	A

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRM HiBit	Деградация BRG1 HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRG1 HiBit
86	+++	B	+++	B
87	+	C	+	C
88	++++	B	++++	B
89	+	C	+	C
90	+	C	+	C
91	+	C	+	C
92	+	C	+	C
93	+	C	+	C
94	+	C	+	C
97	+	C	+	C
98	++++	A	++++	A
99	++++	A	++++	A
100	+++	A	++++	A
101	+	C	+	C
102	+	C	+++	B
103	+++	B	+++	A
104	++++	A	++++	A
105	++++	A	++++	A
106	+	C	+	C
107	+	C	+	C
108	+++	A	+++	A
109	+	C	+	C
110	+++	B	+++	A
111	+	C	+	C
112	+	C	+	C
113	++++	A	++++	A
114	+++	A	+++	A
116	+	C	+	C
118	+++	B	+++	B
119	+++	A	+++	A
120	+	C	+	C
121	++	B	++	B
122	+	C	+	C
123	+	C	+	C
124	+	C	+	C
125	+	C	+	C

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRM HiBit	Деградация BRG1 HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRG1 HiBit
126	+++	B	+++	B
171	++++	A	++++	A
128	+	C	+	C
129	+	C	+	C
130	+	C	+	C
131	+	C	+	C
132	+	C	+	C
133	+++	B	++++	A
134	+++	A	++++	A
135	+++	B	+++	A
136	+	C	+	C
137	+	C	+	C
138	++	B	++	B
139	+	C	+++	B
140	+++	A	+++	A
141	+++	B	+	C
142	+	C	+	C
143	+	C	+	C
144	+	C	+	C
145	+	C	+	C
146	+	C	+	C
147	+	C	+	C
148	+	C	+	C
149	+++	A	+++	A
150	+++	B	+++	A
151	+	C	++++	B
152	+	C	+	C
153	+++	B	+++	A
154	+	C	+	C
155	+	C	+	C
156	+++	A	+++	A
157	+	C	+	C
158	+	C	+	C
159	+	C	+	C
160	+	C	+	C
161	+++	B	+++	A

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRM HiBit	Деградация BRG1 HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRG1 HiBit
162	+	C	+	C
163	+++	B	+	C
164	+	C	+	C
165	+	C	+	C
166	+++	B	+	C
167	++++	A	++++	A

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRM HiBit	Деградация BRG1 HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRG1 HiBit
168	++++	A	++++	A
169	+	C	+	C
170	+++	A	+++	A
171	++++	B	++++	B
172	+	C	+	C
173	+	C	+	C
174	+++	B	+++	B
175	+	C	+	C
176	+++	B	+++	B
177	+	C	+++	B
178	+	C	+	C
179	+	C	+	C
180	+++	B	+++	B
181	+++	B	+++	B
182	+	C	+	C
183	+	C	+	C
184	+	C	+	C
185	+	C	+	C
186	+	C	+	C
187	+	C	+	C
188	+	C	++	B
189	+	C	+	C
190	+	C	+	C
191	+	C	+	C
192	+	C	+	C
193	+++	B	+++	A
194	+	C	+	C
195	+	C	+	C
196	+	C	+	C
197	+	C	+	C
198	+	C	+	C
199	+	C	+	C
200	+	C	+	C
201	+++	A	++++	A
202	+	C	+	C
203	+	C	+	C

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRM HiBit	Деградация BRG1 HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRG1 HiBit
204	+	C	+++	B
205	+	C	+	C
206	+	C	+	C
207	+++	B	+++	B
208	+	C	+	C
209	+	C	+	C
210	+	C	+	C
211	+	C	+	C
212	+	C	+	C
213	+++	B	+++	B
214	+++	B	+++	B
215	+++	B	+++	A
216	+++	A	+++	A
217	+++	B	+++	B
218	+	C	+	C
219	+	C	+	C
220	+	C	+	C
221	+	C	+	C
222	+	C	+	C
223	+	C	+	C
224	+	C	+	C
225	+	C	+	C
226	+	C	+	C
227	+	C	+	C
228	+	C	+	C
229	+	C	+	C
230	+	C	+	C
231	+	C	+	C
232	+	C	+	C
233	+	C	+++	B
234	+++	B	+++	B
235	+	C	+	C
236	+	C	+	C
237	+++	B	+++	B
238	+	C	+	C
239	+	C	+	C

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRM HiBit	Деградация BRG1 HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRG1 HiBit
240	+	C	+	C
241	+++	A	+++	A
242	+++	B	+++	B
243	+++	B	+++	A
244	+	C	+	C
245	++++	A	++++	A
246	+++	B	+++	A
247	+++	A	+++	A
248	++	B	+++	B
249	+	C	+	C
250	+	C	+	C
251	+	C	+	C
252	+	C	+	C
253	+	C	+	C
254	+	C	+	C
255	+	C	+	C
256	+	C	+	C
257	+	C	+	C
258	+	C	+	C
259	+	C	+	C
260	+	C	+	C
261	+	C	+	C
262	+	C	+	C
263	+	C	+	C
264	+	C	+	C
265	+	C	+	C
266	+	C	+	C
267	+	C	+	C
268	+	C	+	C
269	+	C	+	C
270	+	C	+	C
271	+	C	+	C
272	+	C	+	C
273	+	C	+	C
274	+	C	+	C
275	+	C	+	C

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRM HiBit	Деградация BRG1 HiBit IC_{50} (мкМ)	Максимальная измеренная деградация BRG1 HiBit
276	+	C	+	C
277	+	C	+	C
278	+	C	+	C
279	+	C	+	C
280	+	C	+	C
281	+	C	+	C
282	+	C	+	C
283	+	C	+	C
284	+	C	+	C
285	+	C	+	C
286	+	C	+	C
287	+	C	+	C
288	+	C	+	C
289	+	C	+	C
290	+	C	+	C
291	+	C	+	C
292	+	C	+	C
293	+	C	+	C
294	+	C	+	C
295	+	C	+	C
296	+	C	+	C
297	+	C	+	C

«++++» = < 0,1 мкМ; «+++» = от ≥ 0,1 мкМ до < 1 мкМ; «++» = от ≥ 1 мкМ до < 10 мкМ; «+» = >10 мкМ

«A» = максимальная деградация >75%; «B» = максимальная деградация ≥50% и ≤75%; «C» = максимальная деградация <50%

Другие варианты реализации

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме, в такой же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была специально и в отдельности указана как включенная посредством ссылки в полном объеме. Если термин, использованный в настоящей заявке, имеет определение, отличное от документа, включенного в настоящее описание посредством ссылки, то для данного термина следует использовать определение, представленное в настоящем документе.

Несмотря на то, что настоящее изобретение описано в связи с конкретными вариантами его реализации, следует понимать, что в отношении данного изобретения можно осуществлять дополнительные модификации, и данная заявка включает любые варианты, способы применения или адаптации данного изобретения, которые, в целом, соответствуют принципам данного изобретения, и включает такие отступления от данного описания, которые могут быть сделаны в пределах общепринятой или специальной практики в той области техники, к которой относится данное изобретение, и которые могут быть применены в отношении существенных признаков, изложенных выше, и в пределах объема формулы изобретения.

Другие варианты реализации представлены в формуле изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структуру **Формулы I**:

A-L-B

Формула I,

где

L представляет собой линкер;

B представляет собой деградационный фрагмент; и

A имеет структуру **Формулы II**:

Формула II,

где

X^1 представляет собой N или CH;

X^2 и X^3 независимо представляют собой N, CH или $C(CH_3)$;

R^1 представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 ацил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или $–SO_2R^6$;

каждый из R^2 и R^5 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^3 представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или связь между A и линкером;

R^4 представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или $–NR^7R^8$;

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

Het представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарилен;

G^1 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен;

G^2 отсутствует, представляет собой -O-, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_6 алкенилен, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил C_1-C_6 алкилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил C_1-C_6 алкилен;

G^3 отсутствует, представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен, необязательно замещенный C_6-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен; и

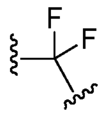
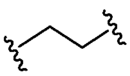
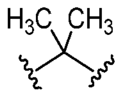
A^1 представляет собой H или связь между A и линкером,

при условии, что **формула II** содержит одну и только одну связь между A и линкером,

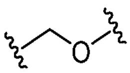
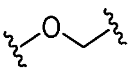
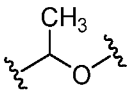
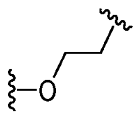
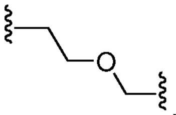
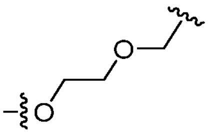
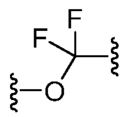
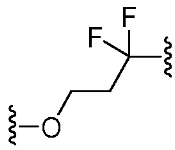
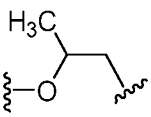
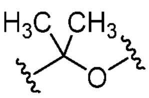
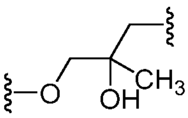
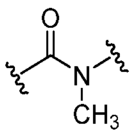
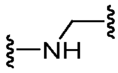
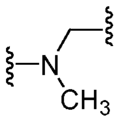
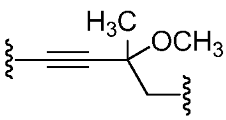
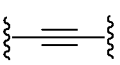
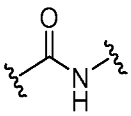
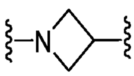
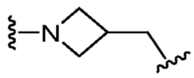
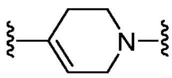
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что G^2 отсутствует.

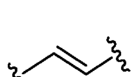
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что G^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что G^2 представляет собой  ,  или  .

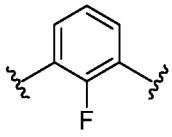
5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что G^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил C_1-C_6 алкилен.

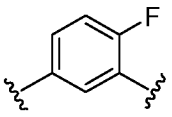
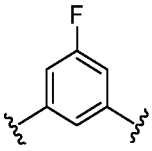
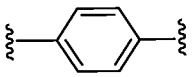
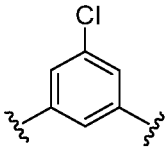
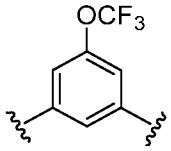
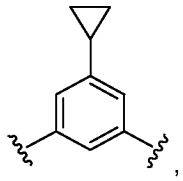
6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что G^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

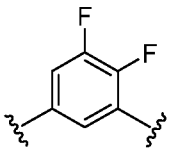
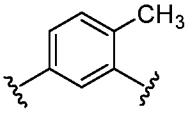
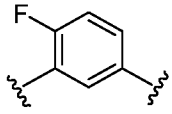
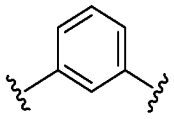
7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что G^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкенилен.

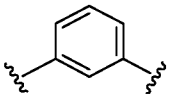
8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что G^2 представляет собой  .

9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что G^1 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен.

10. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что G^1 представляет собой  ,

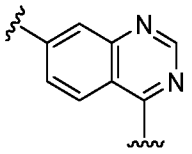
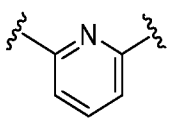
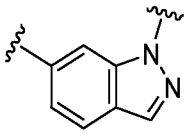
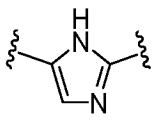
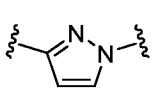
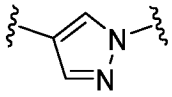
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

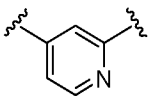
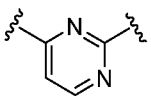
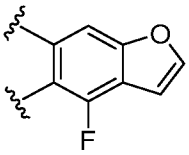
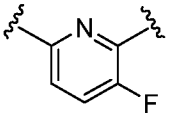
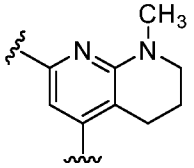
 ,  ,  или  .

11. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что G^1 представляет собой  .

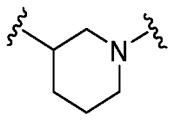
12. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что G^1 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен.

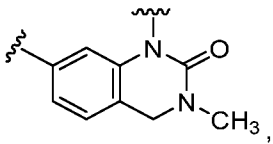
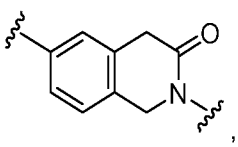
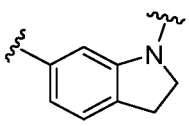
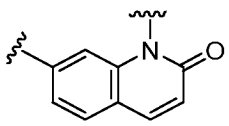
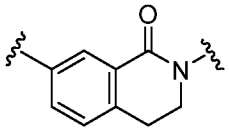
13. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что G^1 представляет собой

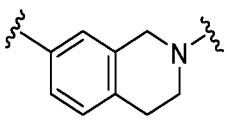
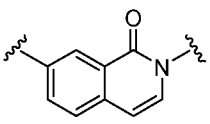
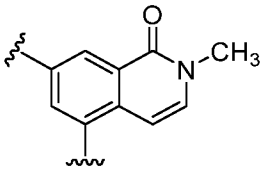
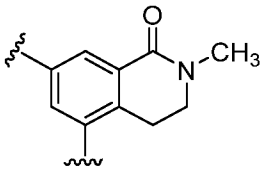
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

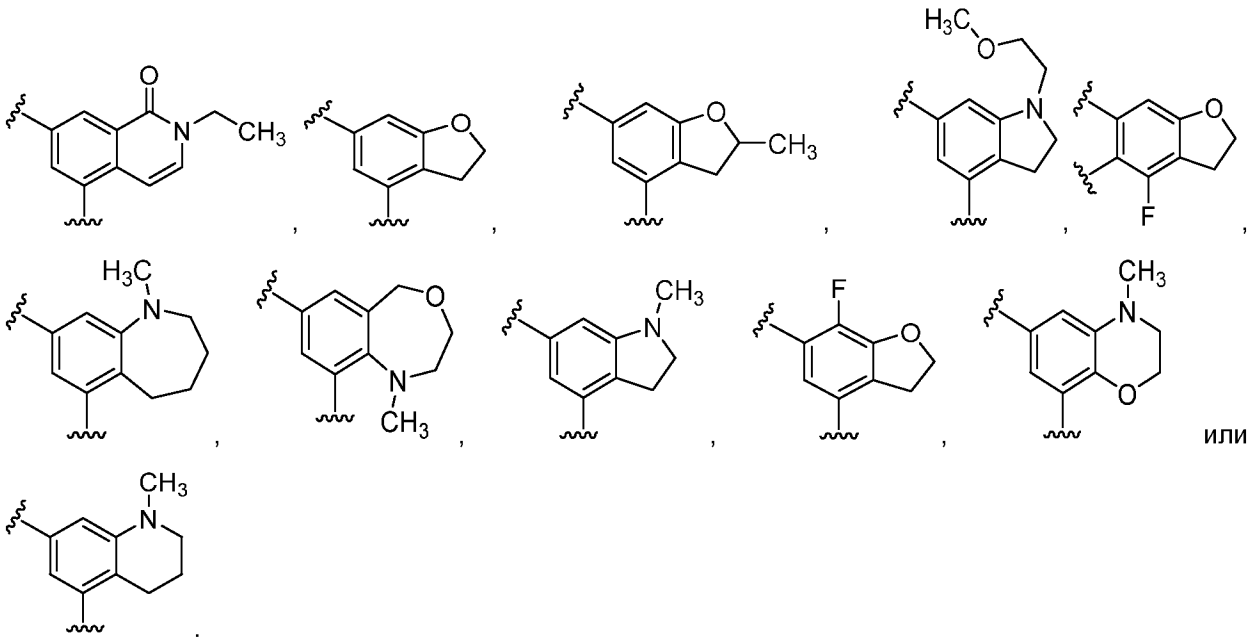
 ,  ,  ,  или  .

14. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что G^1 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен.

15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что G^1 представляет собой  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

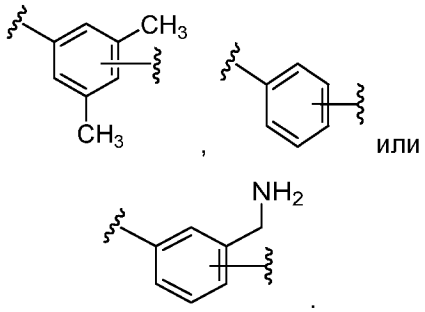
 ,  ,  ,  ,

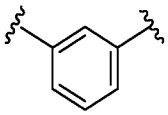


16. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что G^3 отсутствует.

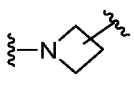
17. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что G^3 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен.

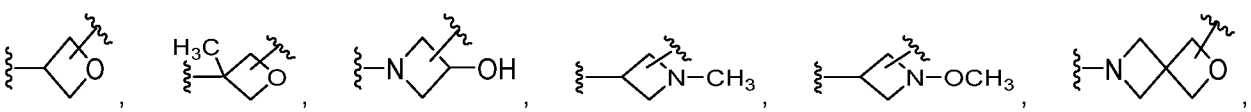
18. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что G^3 представляет собой

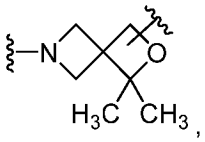
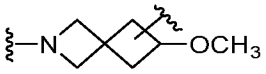
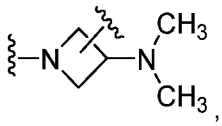
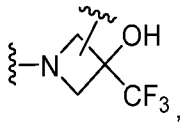
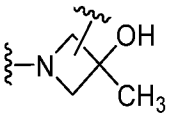
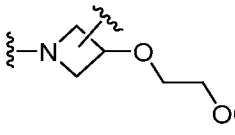


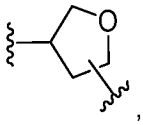
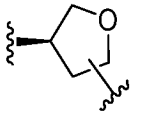
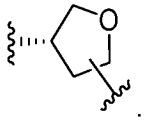
19. Соединение по п. 18, отличающееся тем, что G^3 представляет собой  .

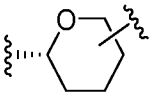
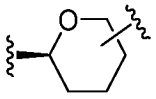
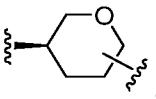
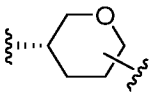
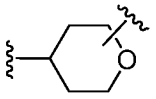
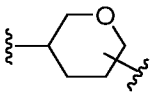
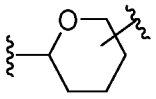
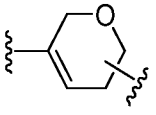
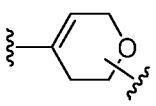
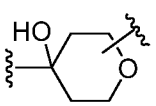
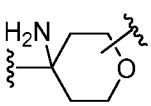
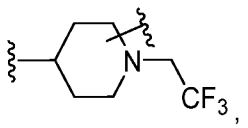
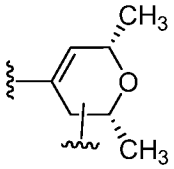
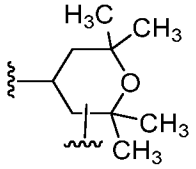
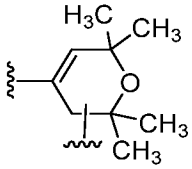
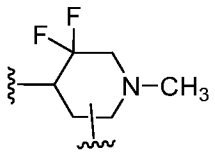
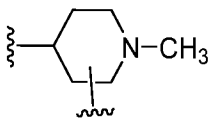
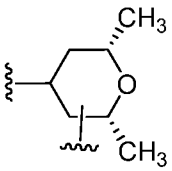
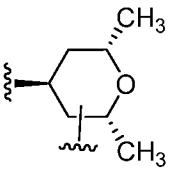
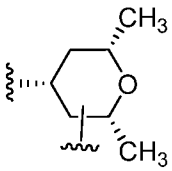
20. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что G^3 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен.

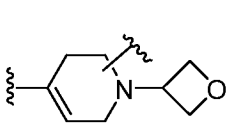
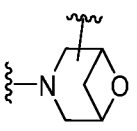
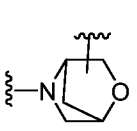
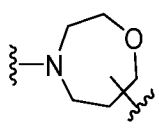
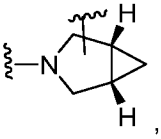
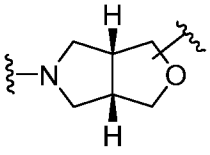
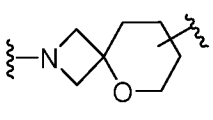
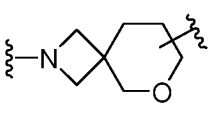
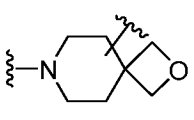
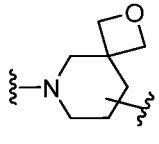
21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что G^3 представляет собой  ,

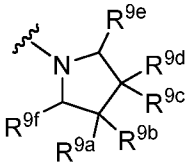


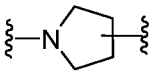
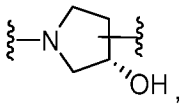
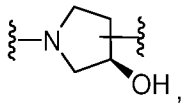
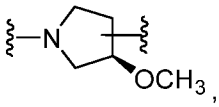
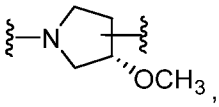
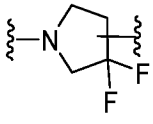
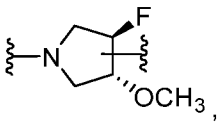
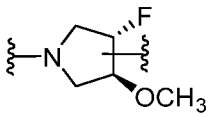
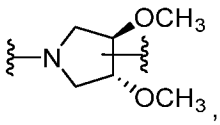
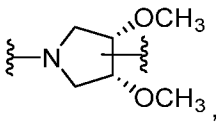
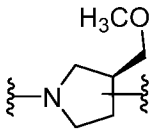
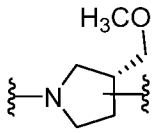





или


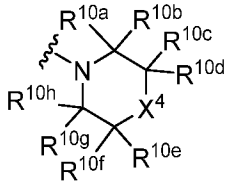
22. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что G^3 представляет собой  ,

или
 .

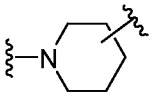
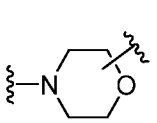
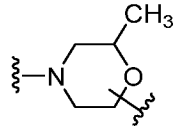
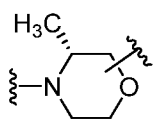
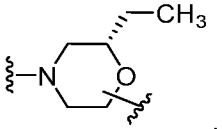
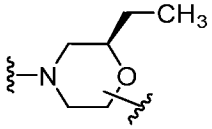
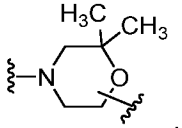
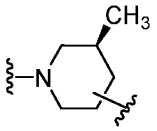
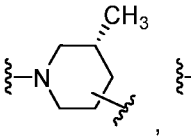
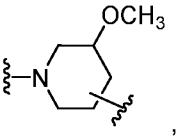
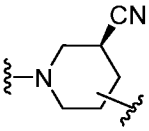
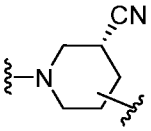
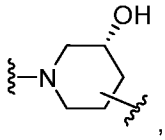
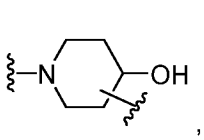
23. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что G^3 представляет собой  ,


















или
 .

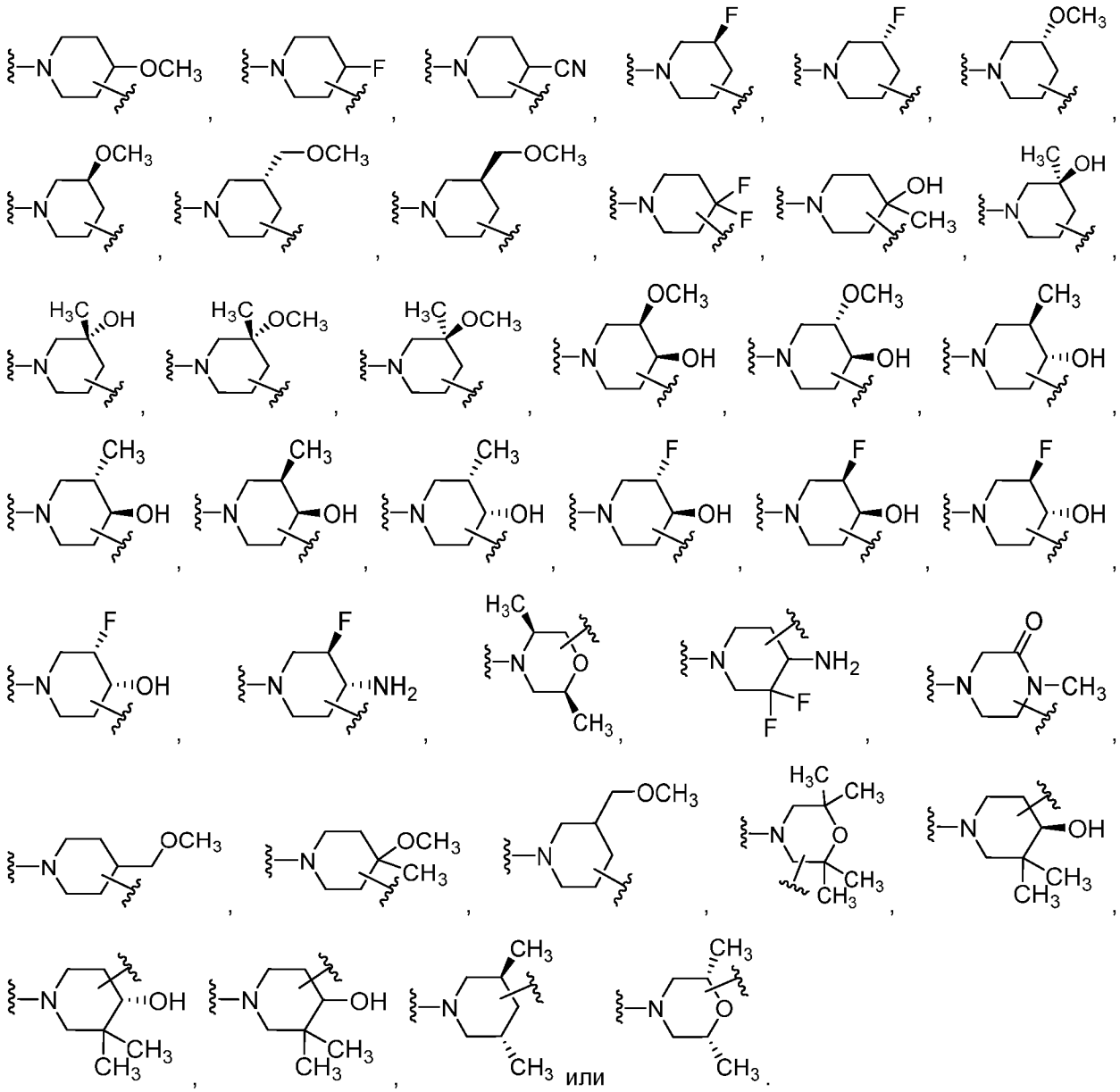
24. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что G^3 представляет собой









или
 .

25. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что G^3-A^1 представляет собой  , где каждый из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} независимо представляет собой A^1, H, галоген, гидроксил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} гетероалкил; и каждый R^{9e} и R^{9f} независимо представляет собой H или A^1.

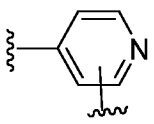
26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что G^3 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

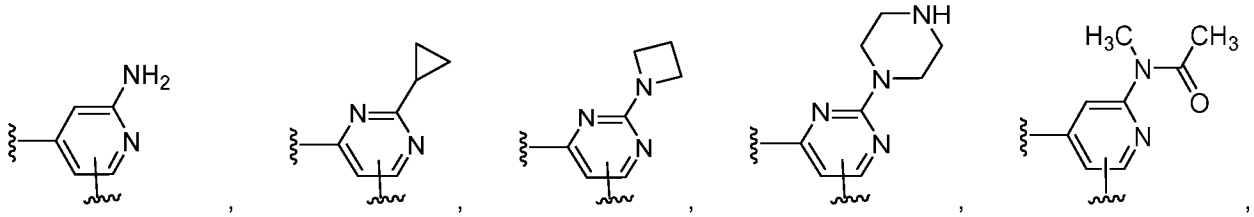
27. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что G^3-A^1 представляет собой  , где X^4 представляет собой O или $CR^{10i}R^{10j}$; и каждый из R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i} и R^{10j} независимо представляет собой A^1, H, галоген, циано, амино, гидроксил, аллил, гетероаллил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} гетероалкил, или два из них вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C =O.

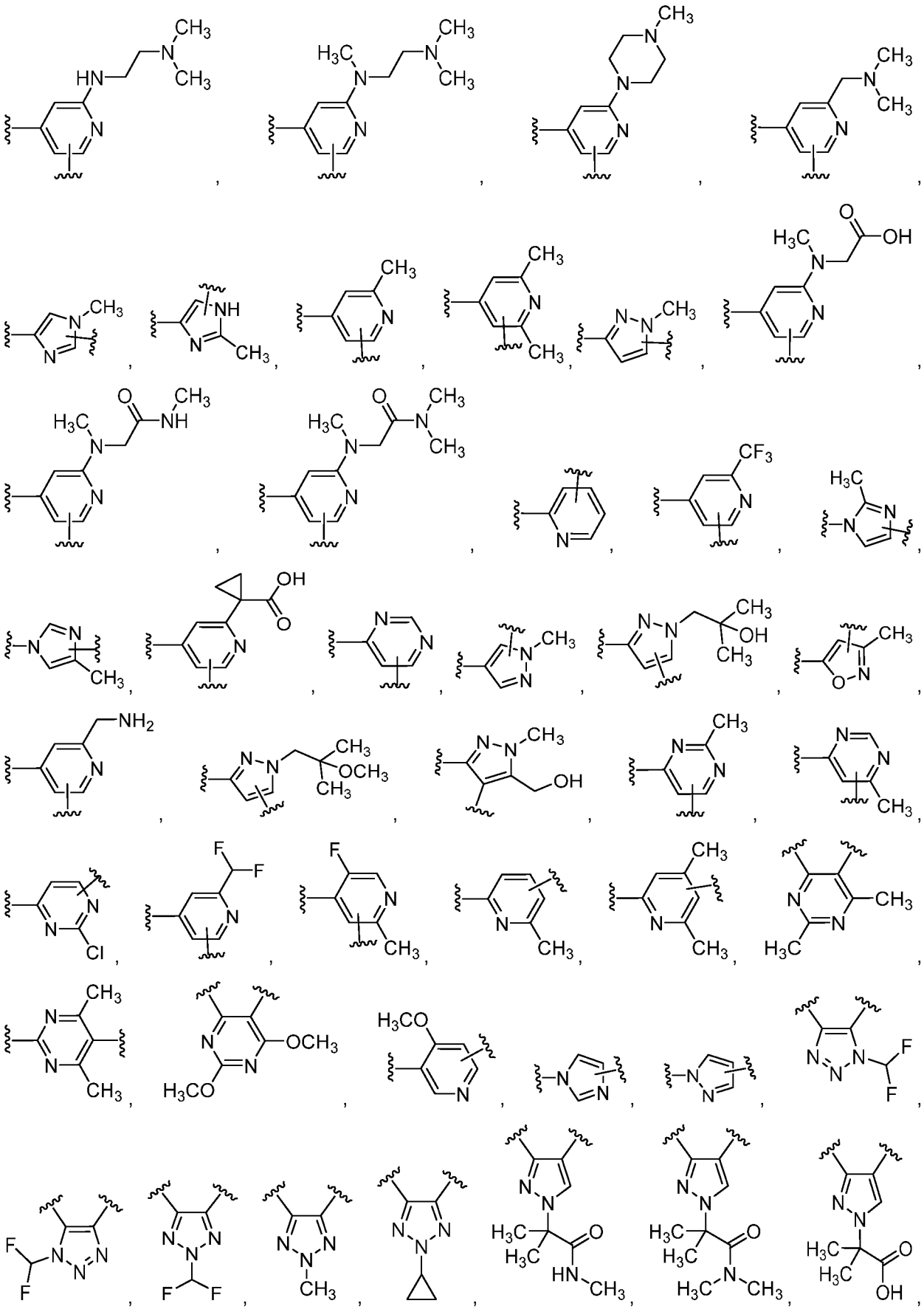
28. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что G^3 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

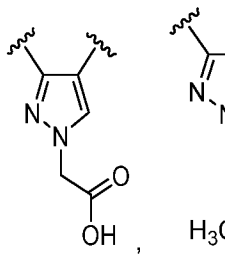
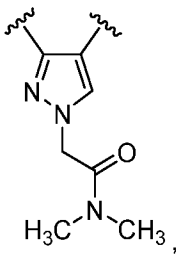
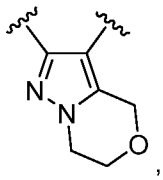
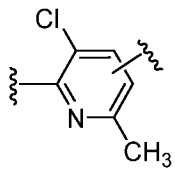
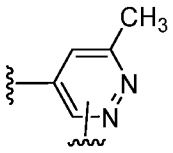
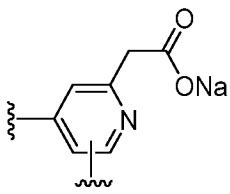
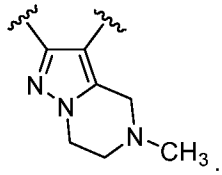


29. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что G^3 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен.

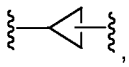
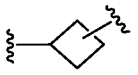
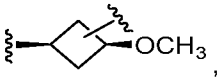
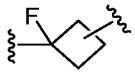
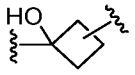
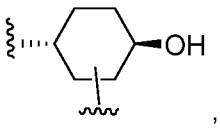
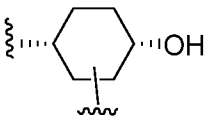
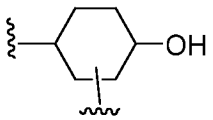
30. Соединение по п. 29, отличающееся тем, что G^3 представляет собой  ,











или


31. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что G^3 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкилен.

32. Соединение по п. 31, отличающееся тем, что G^3 представляет собой

,






или

.

33. Соединение по любому из пп. 1-32, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H.

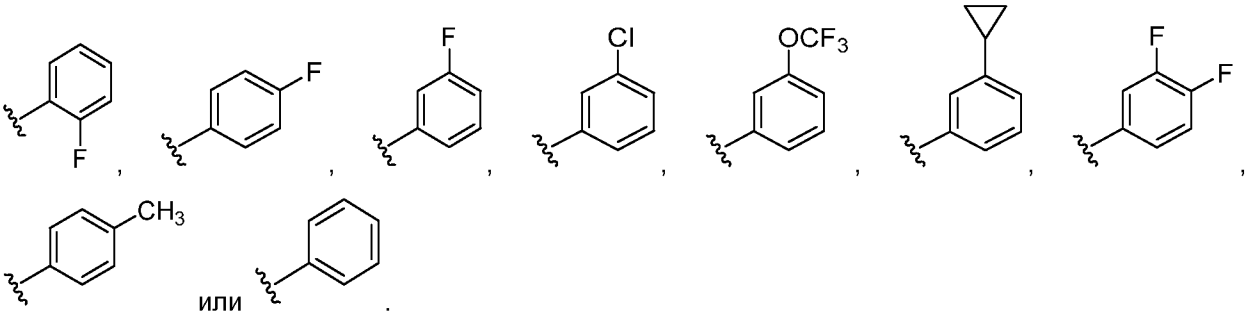
34. Соединение по любому из пп. 1-32, отличающееся тем, что R^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

35. Соединение по п. 34, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил.

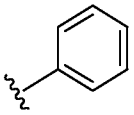
36. Соединение по любому из пп. 1-35, отличающееся тем, что A^1 представляет собой связь между A и линкером.

37. Соединение по любому из пп. 1-32, отличающееся тем, что R^3 представляет собой связь между A и линкером.

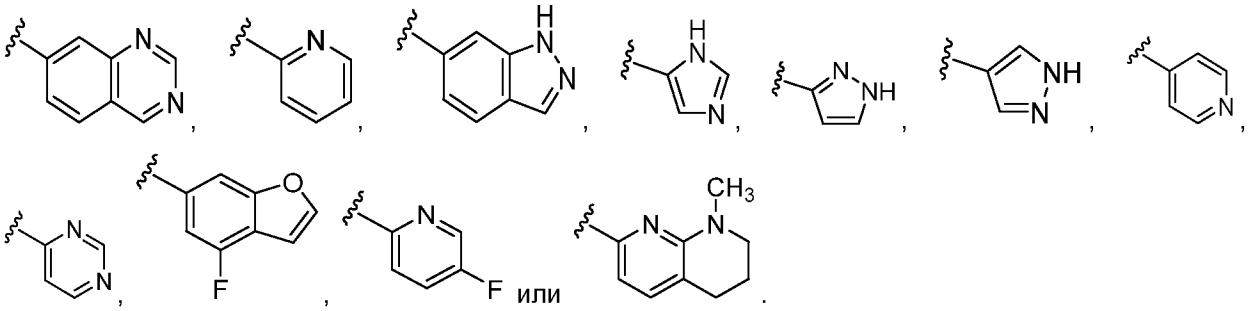
38. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что A^1, G^1, G^2 и G^3 вместе образуют необязательно замещенный C_6-C_{10} арил.

39. Соединение по п. 38, отличающееся тем, что A^1, G^1, G^2 и G^3 вместе образуют 

или .

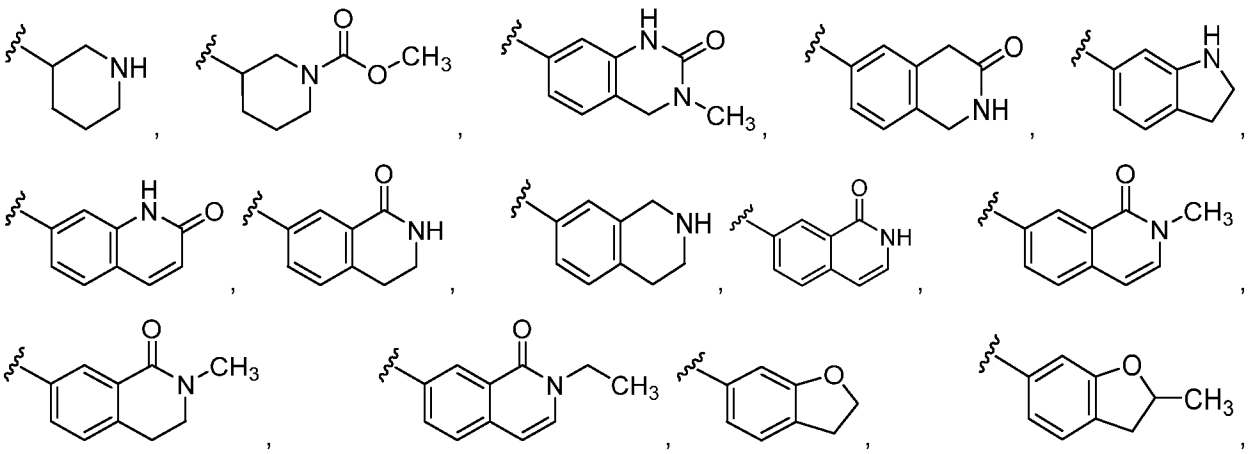
40. Соединение по п. 39, отличающееся тем, что A^1, G^1, G^2 и G^3 вместе образуют  .

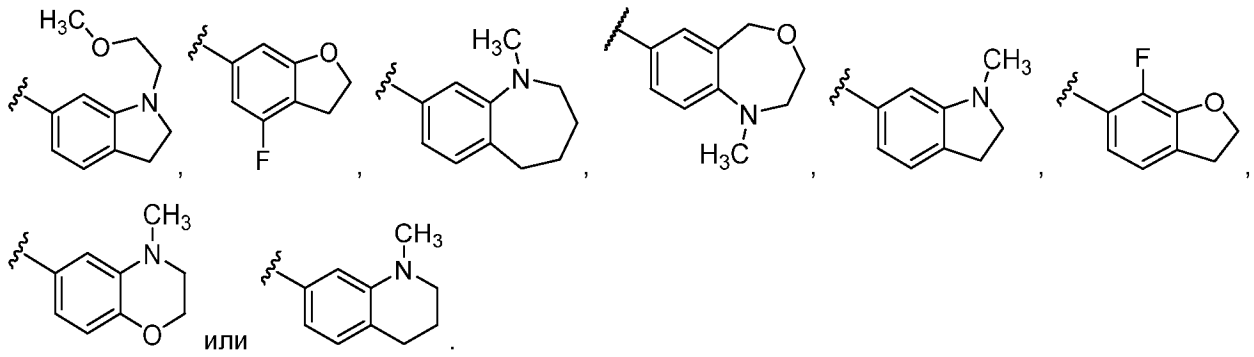
41. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что A^1, G^1, G^2 и G^3 вместе образуют необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

42. Соединение по п. 41, отличающееся тем, что A^1, G^1, G^2 и G^3 вместе образуют 

или .

43. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что A^1, G^1, G^2 и G^3 вместе образуют необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

44. Соединение по п. 43, отличающееся тем, что A^1, G^1, G^2 и G^3 вместе образуют 



или .

45. Соединение по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что R^2 представляет собой H.

46. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H.

47. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что R^5 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

48. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что R^5 представляет собой метил.

49. Соединение по любому из пп. 1-48, отличающееся тем, что каждый из X^1, X^2 и X^3 представляет собой CH.

50. Соединение по любому из пп. 1-48, отличающееся тем, что X^1 представляет собой N, а X^2 и X^3 представляют собой CH.

51. Соединение по любому из пп. 1-48, отличающееся тем, что X^1 представляет собой CH, а X^2 и X^3 представляют собой $C(CH_3)$.

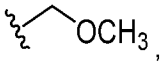
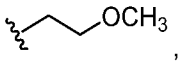
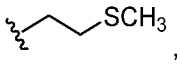
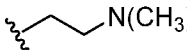
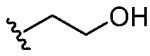
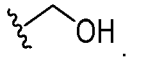
52. Соединение по любому из пп. 1-48, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $C(CH_3)$, а X^1 и X^3 представляют собой CH.

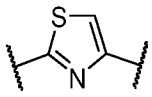
53. Соединение по любому из пп. 1-52, отличающееся тем, что R^4 представляет собой H.

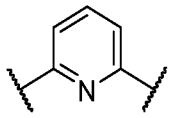
54. Соединение по любому из пп. 1-52, отличающееся тем, что R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

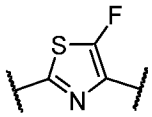
55. Соединение по п. 54, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метил, трет-бутил, изо-пропил, изо-бутил или трет-пентил.

56. Соединение по любому из пп. 1-52, отличающееся тем, что R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

57. Соединение по п. 56, отличающееся тем, что R^4 представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  .

58. Соединение по любому из пп. 1-57, отличающееся тем, что Het представляет собой  .

59. Соединение по любому из пп. 1-57, отличающееся тем, что Het представляет собой  .

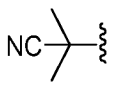
60. Соединение по любому из пп. 1-57, отличающееся тем, что Het представляет собой  .

61. Соединение по любому из пп. 1-60, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H.

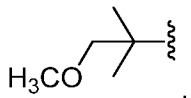
62. Соединение по любому из пп. 1-60, отличающееся тем, что R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 ацил.

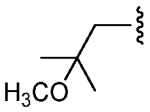
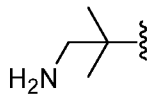
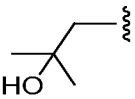
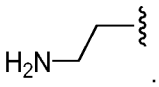
63. Соединение по п. 62, отличающееся тем, что R^1 представляет собой ацетил.

64. Соединение по любому из пп. 1-60, отличающееся тем, что R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

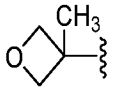
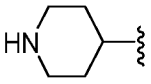
65. Соединение по п. 64, отличающееся тем, что R^1 представляет собой метил, трет-бутил, изо-пропил или  .

66. Соединение по любому из пп. 1-60, отличающееся тем, что R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

67. Соединение по п. 66, отличающееся тем, что R^1 представляет собой  ,

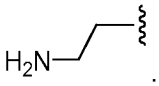
 ,  ,  или  .

68. Соединение по любому из пп. 1-60, отличающееся тем, что R^1 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

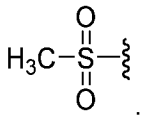
69. Соединение по п. 68, отличающееся тем, что R^1 представляет собой  или  .

70. Соединение по любому из пп. 1-60, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $–SO_2R^6$.

71. Соединение по п. 70, отличающееся тем, что R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

72. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что R^6 представляет собой метил, изопропил или  .

73. Соединение по п. 72, отличающееся тем, что R^6 представляет собой метил.

74. Соединение по п. 73, отличающееся тем, что R^1 представляет собой  .

75. Соединение по п. 70, отличающееся тем, что R^6 представляет собой $–NR^7R^8$.

76. Соединение по п. 75, отличающееся тем, что R^7 представляет собой метил.

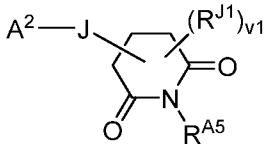
77. Соединение по п. 75 или 76, отличающееся тем, что R^8 представляет собой метил.

78. Соединение по любому из пп. 1-77, отличающееся тем, что деградационный фрагмент представляет собой фрагмент, связывающий убиквитинлигазу.

79. Соединение по п. 78, отличающееся тем, что фрагмент, связывающий убиквитинлигазу, содержит лиганды цереблона, лиганды IAP (ингибиторов апоптоза), лиганды

гомолога мышиного двойного микробелка 2 (MDM2) или фон Гиппеля-Линдау (VHL), или их производные или аналоги.

80. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы AA**:



Формула AA,

где

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

v1 равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

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

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

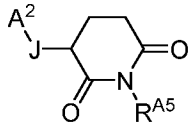
J отсутствует, представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклилен, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен,

или его фармацевтически приемлемая соль.

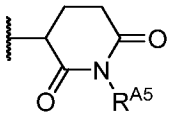
81. Соединение по п. 80, отличающееся тем, что v1 равен 0.

82. Соединение по п. 80 или 81, отличающееся тем, что R^{A5} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

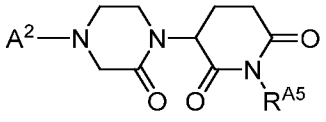
83. Соединение по п. 82, отличающееся тем, что R^{A5} представляет собой H.

84. Соединение по любому из пп. 80 или 83, отличающееся тем, что структура **формулы AA** представляет собой  .

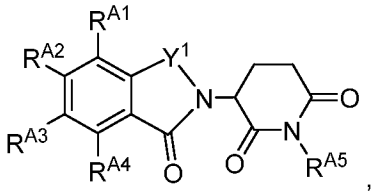
85. Соединение по п. 84, отличающееся тем, что J отсутствует.

86. Соединение по п. 85, отличающееся тем, что структура **формулы AA** представляет собой  .

87. Соединение по любому из пп. 80-84, отличающееся тем, что J представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарилен.

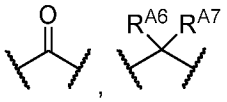
88. Соединение по п. 87, отличающееся тем, что структура **формулы AA** имеет структуру  .

89. Соединение по п. 87, отличающееся тем, что структура **формулы AA** имеет структуру формулы **A**:



Формула A

где

Y^1 представляет собой  ;

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

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

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

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

представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или C_2-C_9 гетероциклил, любой из которых необязательно замещен группой A^2,

причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или замещен группой A^2, или его фармацевтически приемлемая соль.

90. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидроксил, тиол или необязательно замещенную аминогруппу; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} и/или R^{A3} и R^{A4} вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них, образуют ; и

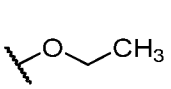
представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или C_2-C_9 гетероциклил, любой из которых необязательно замещен группой A^2,

причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или замещен группой A^2, или его фармацевтически приемлемая соль.

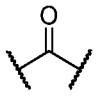
91. Соединение по п. 90, отличающееся тем, что каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой H, A^2, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный -O-C_3-C_6 карбоциклил, гидроксил, необязательно замещенную аминогруппу; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} или R^{A3} и R^{A4}, вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них, образуют ; и

представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, который необязательно замещен группой A^2, причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2; или

замещен группой A^2.

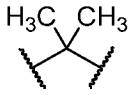
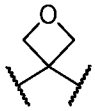
92. Соединение по п. 91, отличающееся тем, что каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2, F, , или  ; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} или R^{A3} и R^{A4} вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них,

образуют ; и представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, который необязательно замещен группой A^2, причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или замещен группой A^2.

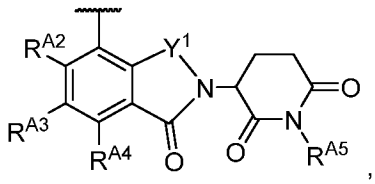
93. Соединение по любому из пп. 89-92, отличающееся тем, что Y^1 представляет собой  или .

94. Соединение по п. 93, отличающееся тем, что Y^1 представляет собой .

95. Соединение по п. 93, отличающееся тем, что Y^1 представляет собой .

96. Соединение по п. 95, отличающееся тем, что Y^1 представляет собой  , , , ,  или .

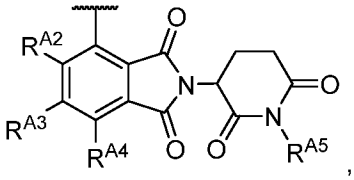
97. Соединение по любому из пп. 89-96, отличающееся тем, что структура **формулы A** имеет структуру **формулы A1**:



Формула A1

или его фармацевтически приемлемая соль.

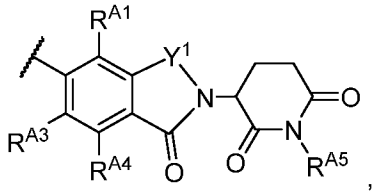
98. Соединение по любому из пп. 89-96, отличающееся тем, что структура **формулы A** имеет структуру **формулы A2**:



Формула A2

или его фармацевтически приемлемая соль.

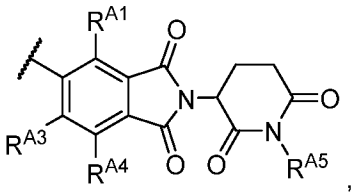
99. Соединение по любому из пп. 89-96, отличающееся тем, что структура **формулы A** имеет структуру **формулы A3**:



Формула A3

или его фармацевтически приемлемая соль.

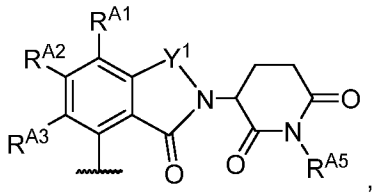
100. Соединение по любому из пп. 89-96, отличающееся тем, что структура **формулы A** имеет структуру **формулы A4**:



Формула A4

или его фармацевтически приемлемая соль.

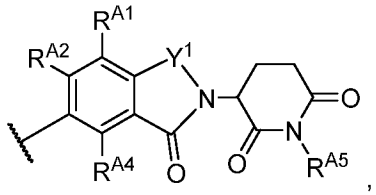
101. Соединение по любому из пп. 89-96, отличающееся тем, что структура **формулы A** имеет структуру **формулы A7**:



Формула A7

или его фармацевтически приемлемая соль.

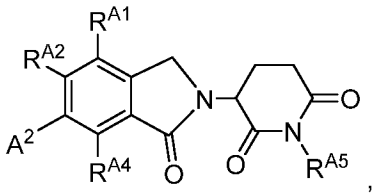
102. Соединение по любому из пп. 89-96, отличающееся тем, что структура **формулы A** имеет структуру **формулы A9**:



Формула A9

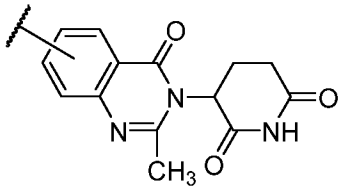
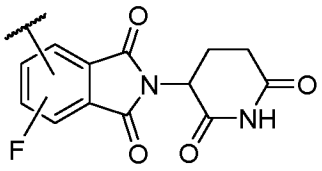
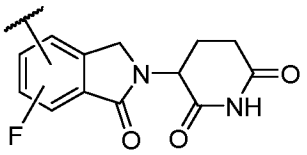
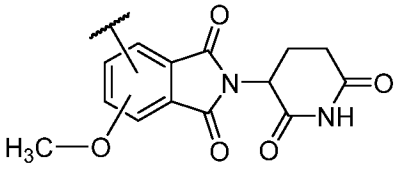
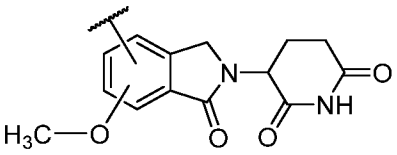
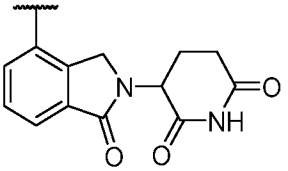
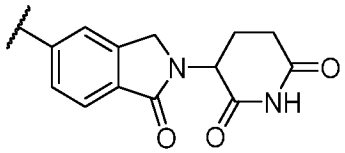
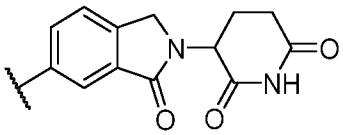
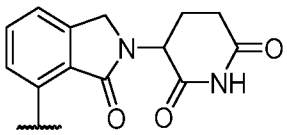
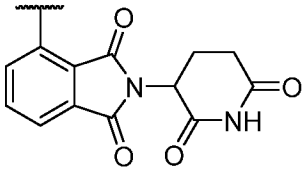
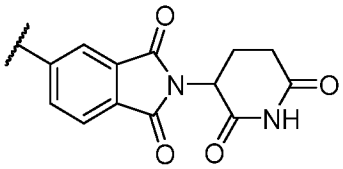
или его фармацевтически приемлемая соль.

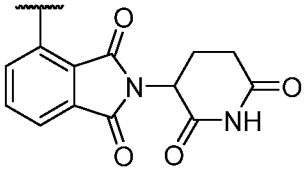
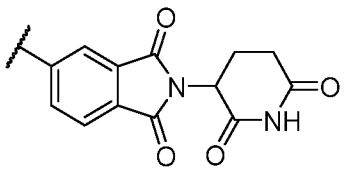
103. Соединение по любому из пп. 89-96, отличающееся тем, что структура **формулы A** имеет структуру **формулы A10**:

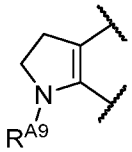
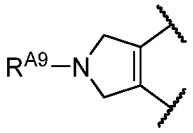


Формула A10

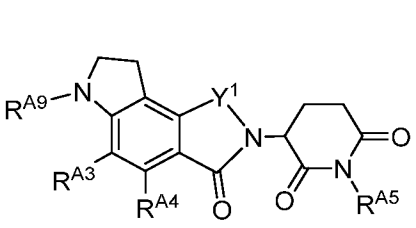
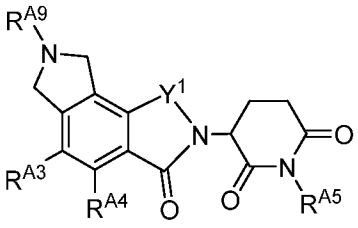
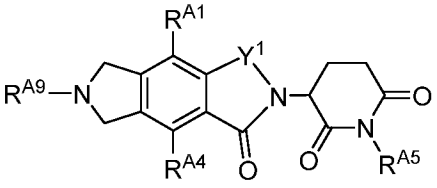
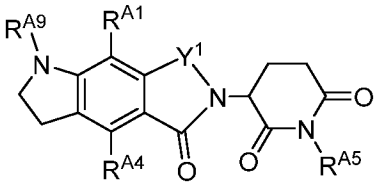
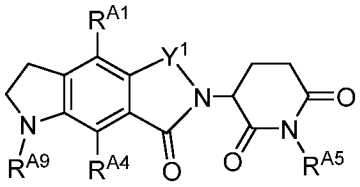
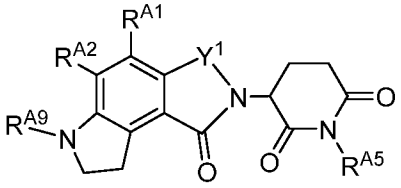
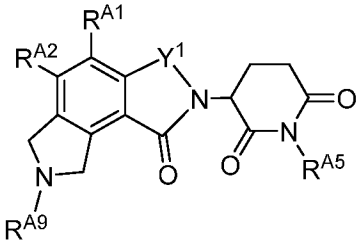
или его фармацевтически приемлемая соль.

104. Соединение по любому из пп. 89-103, отличающееся тем, что структура **формулы A** представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  , или его производное или аналог.

105. Соединение по п. 104, отличающееся тем, что структура **формулы A** представляет собой  или  , или его производное или аналог.

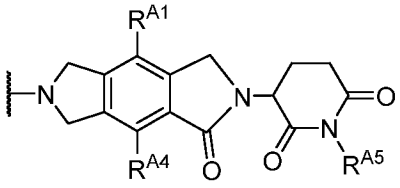
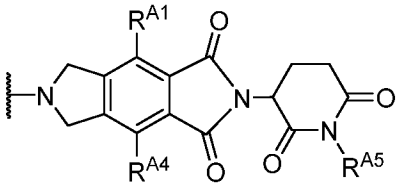
106. Соединение по любому из пп. 89-103, отличающееся тем, что представляет собой  или  , где R^{A9} представляет собой H, A^2, представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

107. Соединение по п. 106, отличающееся тем, что структура **формулы A** представляет собой

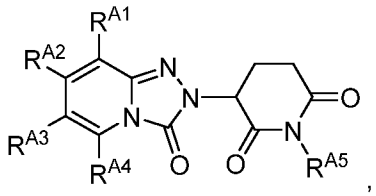
 ,  ,  ,  ,  ,  или  .

108. Соединение по п. 107, отличающееся тем, что R^{A9} представляет собой H.

109. Соединение по п. 107, отличающееся тем, что R^{A9} представляет собой A^2.

110. Соединение по п. 109, отличающееся тем, что структура **формулы A** представляет собой  или  .

111. Соединение по п. 87, отличающееся тем, что структура **формулы AA** имеет структуру формулы **B**:



Формула B

где

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

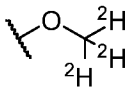
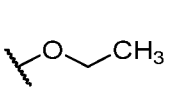
каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10}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

представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил или C_2-C_9 гетероциклил, любой из которых необязательно замещен группой A^2,

причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или замещен группой A^2,

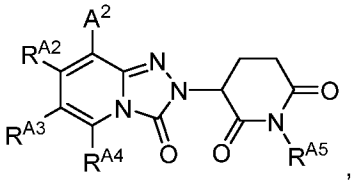
или его фармацевтически приемлемая соль.

112. Соединение по п. 111, отличающееся тем, что каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой H, A^2, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный -O-C_3-C_6 карбоциклил, гидроксил, необязательно замещенную аминогруппу; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} или R^{A3} и R^{A4} вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них, образуют ; и представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, который необязательно замещен группой A^2, причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или замещен группой A^2.

113. Соединение по п. 112, отличающееся тем, что каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2, F, , ,  или  ; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} или R^{A3} и R^{A4} вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них,

образуют ; и представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, который необязательно замещен группой A^2, причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A^2, или замещен группой A^2.

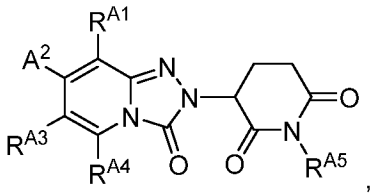
114. Соединение по любому из пп. 111-113, отличающееся тем, что структура **формулы B** имеет структуру **формулы B1**:



Формула B1

или его фармацевтически приемлемая соль.

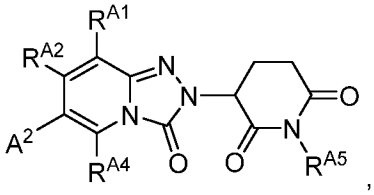
115. Соединение по любому из пп. 111-113, отличающееся тем, что структура **формулы B** имеет структуру **формулы B2**:



Формула B2

или его фармацевтически приемлемая соль.

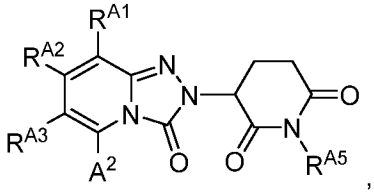
116. Соединение по любому из пп. 111-113, отличающееся тем, что структура **формулы B** имеет структуру **формулы B3**:



Формула B3

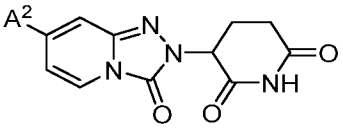
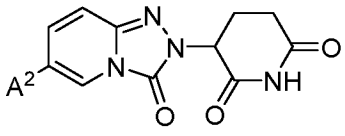
или его фармацевтически приемлемая соль.

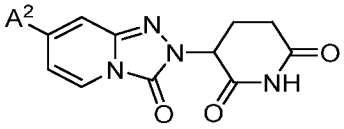
117. Соединение по любому из пп. 111-113, отличающееся тем, что структура **формулы B** имеет структуру **формулы B4**:

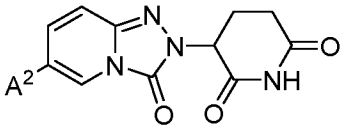


Формула B4

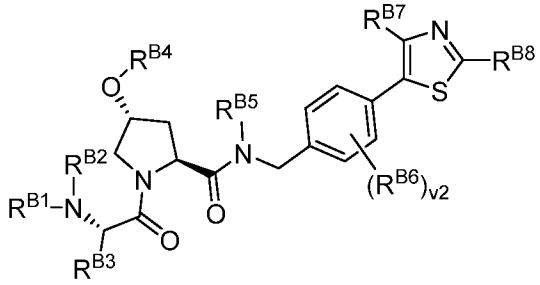
или его фармацевтически приемлемая соль.

118. Соединение по любому из пп. 111-113, отличающееся тем, что структура **формулы B** представляет собой  или  .

119. Соединение по п. 118, отличающееся тем, что структура **формулы B** представляет собой  .

120. Соединение по п. 118, отличающееся тем, что структура **формулы B** представляет собой  .

121. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы C**:



Формула C,

где

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

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

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

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

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

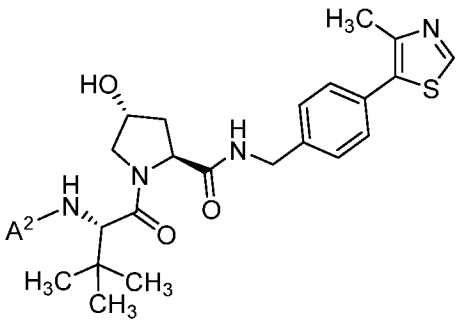
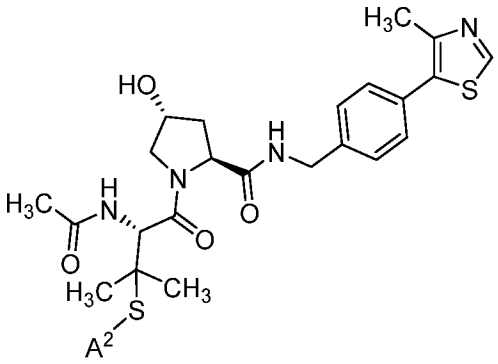
v2 равен 0, 1, 2, 3 или 4;

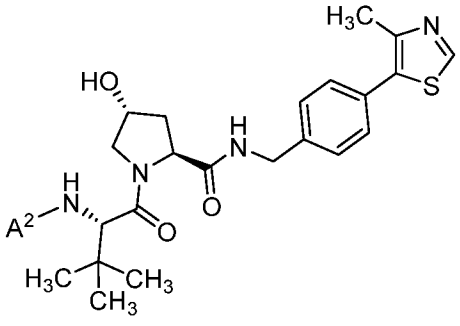
каждый R^{B6} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокси, тиол или необязательно замещенную аминогруппу; и

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

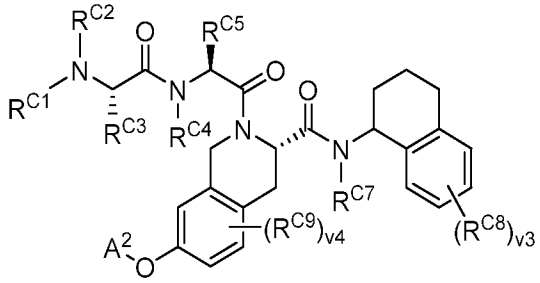
причем один из R^{B1} и R^{B3} содержит A^2,

или его фармацевтически приемлемая соль.

122. Соединение по п. 121, отличающееся тем, что структура **формулы C** представляет собой  или  , или его производное или аналог.

123. Соединение по п. 122, отличающееся тем, что структура **формулы C** представляет собой  .

124. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы D**:



Формула D,

где

A^2 представляет собой связь между B и линкером;

каждый из R^{C1}, R^{C2} и R^{C7} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

R^{C3} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил;

R^{C5} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил;

v3 равен 0, 1, 2, 3 или 4;

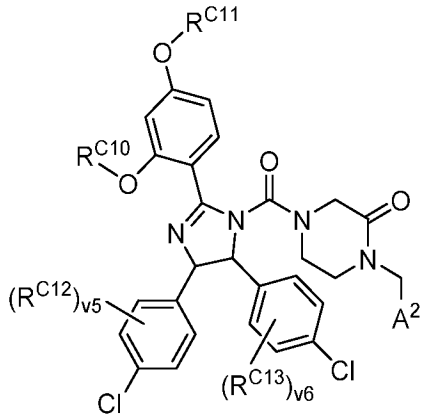
каждый R^{C8} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокси, тиол или необязательно замещенную аминогруппу;

v4 равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^{C9} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокси, тиол или необязательно замещенную аминогруппу,

или его фармацевтически приемлемая соль.

125. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы E**:



Формула E,

где

A^2 представляет собой связь между B и линкером;

каждый из of R^{C10} и R^{C11} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_3-C_{10} карбоциклил или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил;

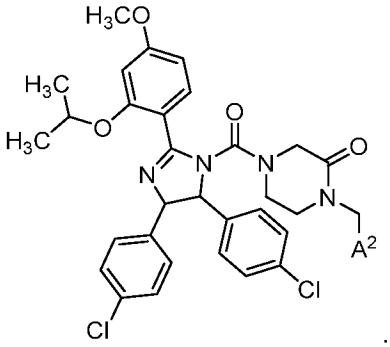
v5 равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{C12} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокси, тиол или необязательно замещенную аминогруппу;

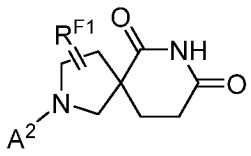
v6 равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^{21} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 гетероалкенил, гидрокси, тиол или необязательно замещенную аминогруппу,

или его фармацевтически приемлемая соль.

126. Соединение по п. 125, отличающееся тем, что структура **формулы E** представляет собой  .

127. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы F**:



Формула F,

где

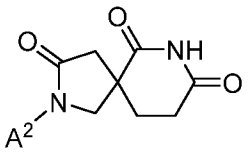
A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером; и

R^{F1} отсутствует или представляет собой O,

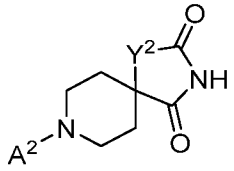
или его фармацевтически приемлемая соль.

128. Соединение по п. 127, отличающееся тем, что R^{F1} отсутствует.

129. Соединение по п. 127, отличающееся тем, что R^{F1} представляет собой O.

130. Соединение по п. 129, отличающееся тем, что структура **формулы F** представляет собой  .

131. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы G**:



Формула G,

где

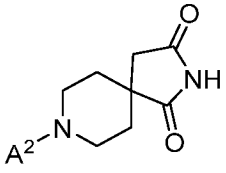
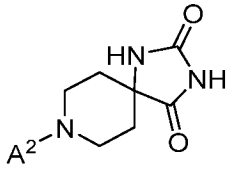
A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером; и

Y^2 представляет собой CH_2 или NH,

или его фармацевтически приемлемая соль.

132. Соединение по п. 131, отличающееся тем, что Y^2 представляет собой CH_2.

133. Соединение по п. 131, отличающееся тем, что Y^2 представляет собой NH.

134. Соединение по п. 131, отличающееся тем, что структура **формулы G** представляет собой  или  .

135. Соединение по любому из пп. 1-134, отличающееся тем, что линкер имеет структуру **формулы III**:

$$A^1\text{-}(B^1)_f\text{-}(C^1)_g\text{-}(B^2)_h\text{-}(D)\text{-}(B^3)_i\text{-}(C^2)_j\text{-}(B^4)_k\text{–}A^2$$

Формула III

где

A^1 представляет собой связь между A и линкером;

A^2 представляет собой связь между линкером и B;

каждый из B^1, B^2, B^3 и B^4 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный C_1-C_4 гетероалкил, O, S, $S(O)_2$ или NR^N;

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

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

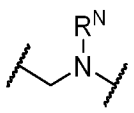
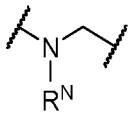
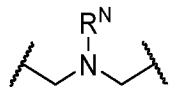
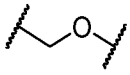
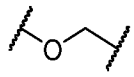
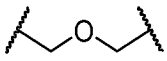
каждый из f, g, h, i, j и k независимо равен 0 или 1; и

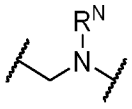
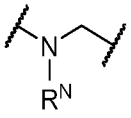
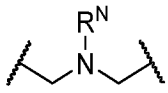
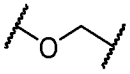
D представляет собой необязательно замещенный $C_{1–12}$ алкил, необязательно замещенный $C_{2–12}$ алкенил, необязательно замещенный $C_{2–12}$ алкинил, необязательно замещенный C_2-C_{12} полиэтиленгликоль или необязательно замещенный $C_{1–12}$ гетероалкил, или химическую связь, связывающую $A^1\text{-}(B^1)_f\text{-}(C^1)_g\text{-}(B^2)_h$- с -$(B^3)_i\text{-}(C^2)_j\text{-}(B^4)_k\text{–}A^2$.

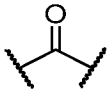
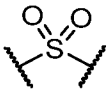
136. Соединение по п. 135, отличающееся тем, что каждый из B^1, B^2, B^3 и B^4 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_2 алкил, необязательно замещенный C_1-C_2 гетероалкил или NR^N.

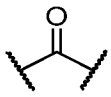
137. Соединение по п. 135 или 136, отличающееся тем, что каждый R^N независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_4 алкил.

138. Соединение по любому из пп. 135-137, отличающееся тем, что каждый R^N независимо представляет собой H или метил.

139. Соединение по любому из пп. 135-138, отличающееся тем, что каждый из B^1 и B^4 независимо представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  .

140. Соединение по п. 139, отличающееся тем, что B^1 представляет собой  ,  ,  или  .

141. Соединение по любому из пп. 135-140, отличающееся тем, что каждый из C^1 и C^2 независимо представляет собой  или  .

142. Соединение по п. 141, отличающееся тем, что C^1 представляет собой  .

143. Соединение по любому из пп. 135-142, отличающееся тем, что B^2 представляет собой NR^N.

144. Соединение по любому из пп. 135-142, отличающееся тем, что B^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкил.

145. Соединение по любому из пп. 135-144, отличающееся тем, что f равен 0.

146. Соединение по любому из пп. 135-144, отличающееся тем, что f равен 1.

147. Соединение по любому из пп. 135-146, отличающееся тем, что g равен 1.

148. Соединение по любому из пп. 135-147, отличающееся тем, что h равен 0.

149. Соединение по любому из пп. 135-147, отличающееся тем, что h равен 1.

150. Соединение по любому из пп. 135-149, отличающееся тем, что i равен 0.

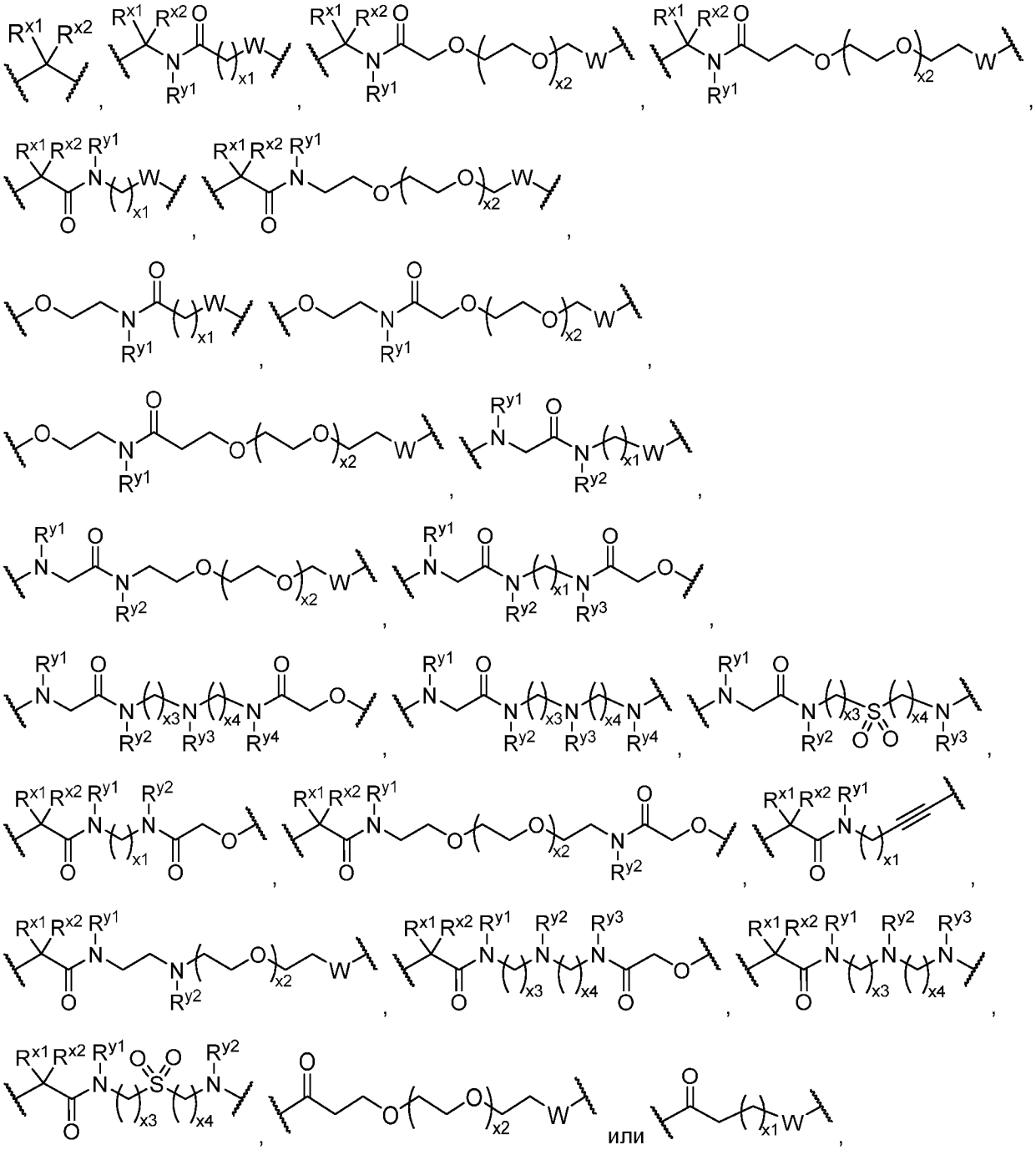
151. Соединение по любому из пп. 135-150, отличающееся тем, что j равен 0.

152. Соединение по любому из пп. 135-151, отличающееся тем, что k равен 0.

153. Соединение по любому из пп. 135-152, отличающееся тем, что D представляет собой необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный C_2-C_{12} полиэтиленгликоль или необязательно замещенный C_{1-12} гетероалкил.

154. Соединение по любому из пп. 135-152, отличающееся тем, что D представляет собой химическую связь, связывающую A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$- с -$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$–A^2.

155. Соединение по любому из пп. 135-154, отличающееся тем, что линкер имеет структуру:



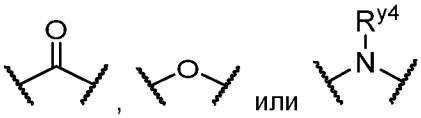
где

x1 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14;

x2 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

x3 равен 1 или 2;

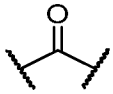
x4 равен 1 или 2;

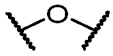
W представляет собой  ;

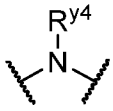
каждый из R^{x1} и R^{x2} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно

замещенный C_3-C_6 карбоциклил, или R^{x1} и R^{x2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил; и

каждый из R^{y1}, R^{y2}, R^{y3} и R^{y4} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

156. Соединение по п. 155, отличающееся тем, что W представляет собой  .

157. Соединение по п. 155, отличающееся тем, что W представляет собой  .

158. Соединение по п. 155, отличающееся тем, что W представляет собой  .

159. Соединение по любому из пп. 155-158, отличающееся тем, что каждый из R^{x1} и R^{x2} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

160. Соединение по п. 159, отличающееся тем, что каждый из R^{x1} и R^{x2} независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

161. Соединение по п. 160, отличающееся тем, что каждый из R^{x1} и R^{x2} независимо представляет собой H или метил.

162. Соединение по любому из пп. 155-158, отличающееся тем, что R^{x1} и R^{x2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил.

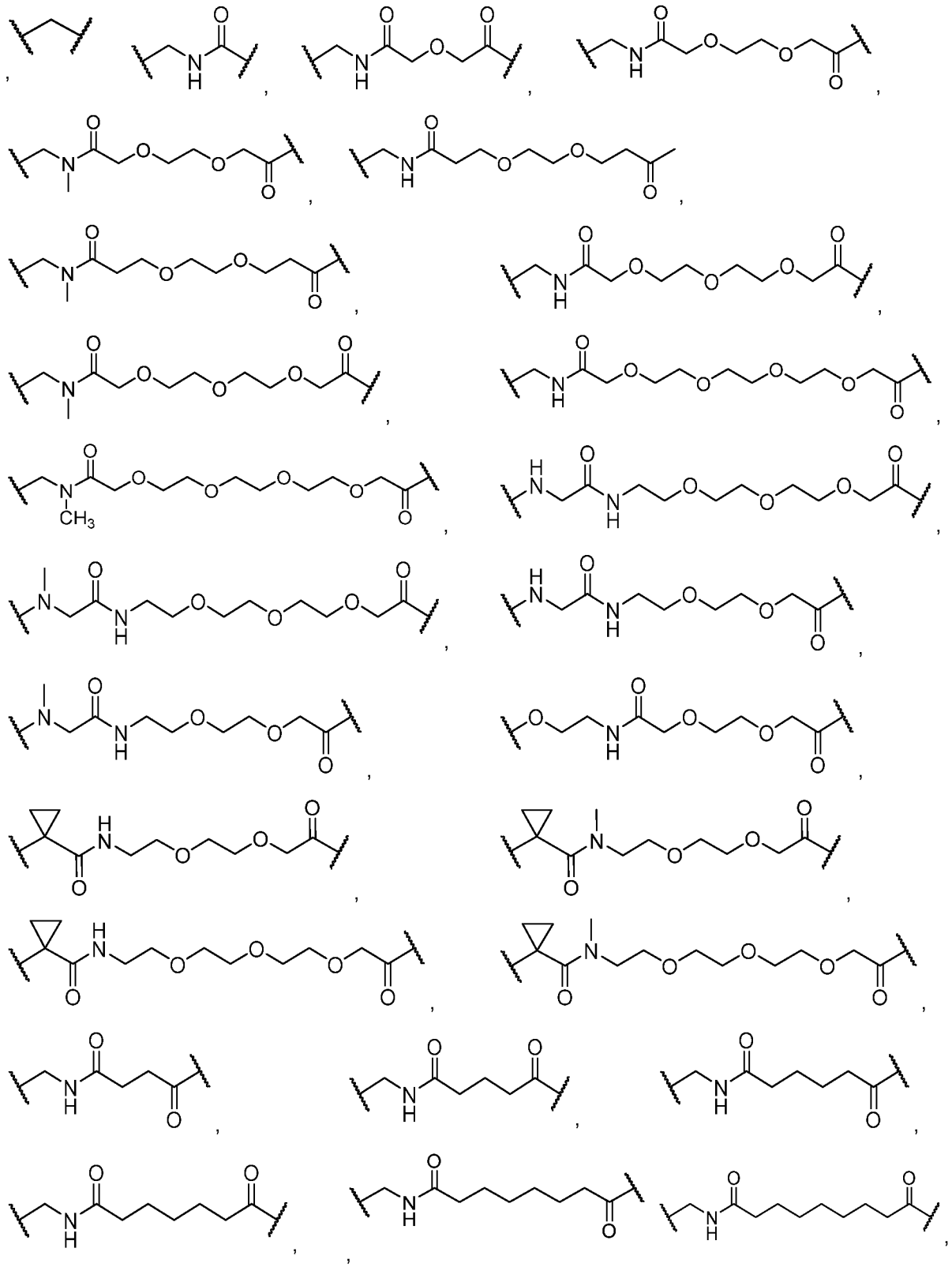
163. Соединение по п. 162, отличающееся тем, что R^{x1} и R^{x2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

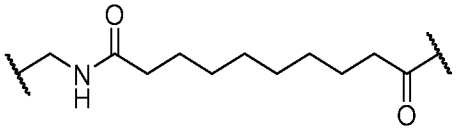
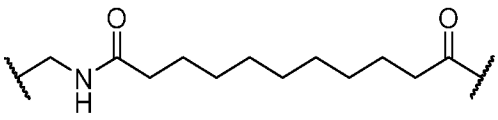
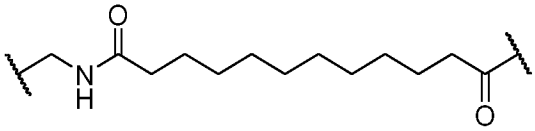
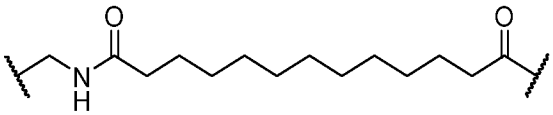
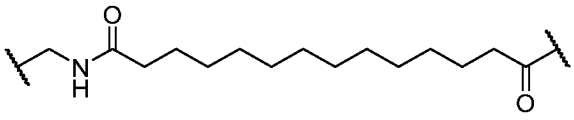
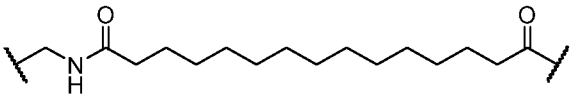
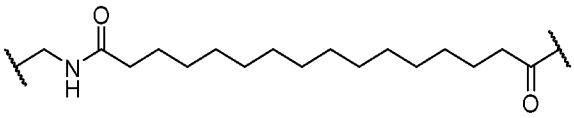
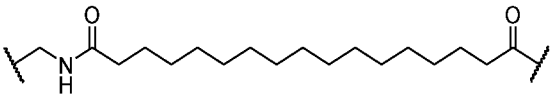
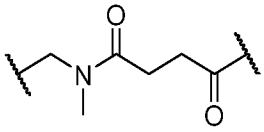
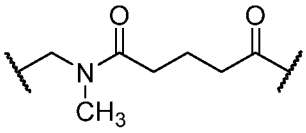
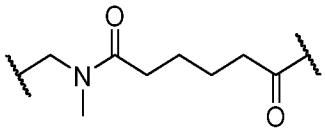
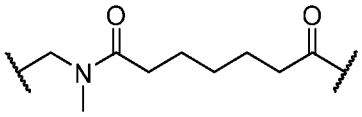
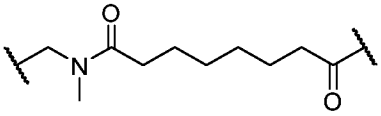
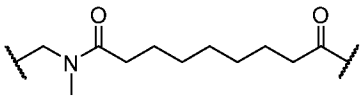
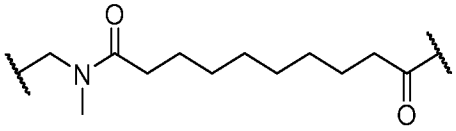
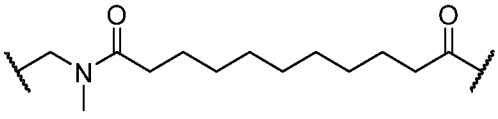
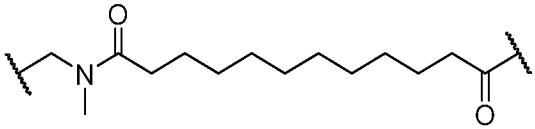
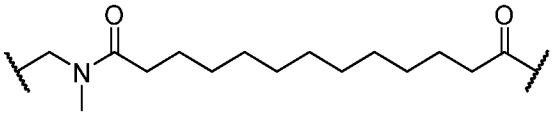
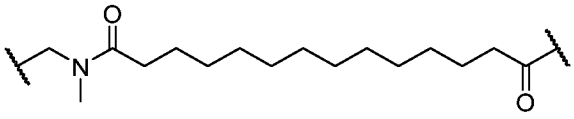
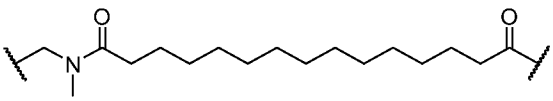
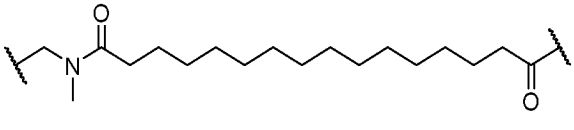
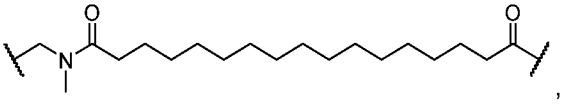
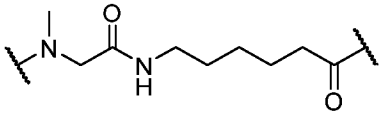
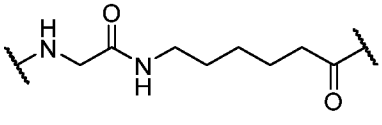
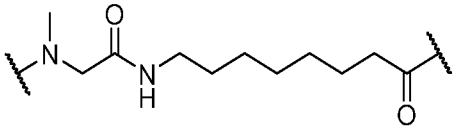
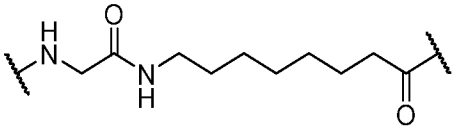
164. Соединение по п. 163, отличающееся тем, что R^{x1} и R^{x2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропил.

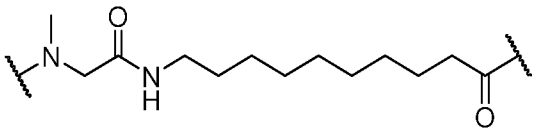
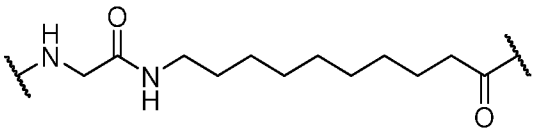
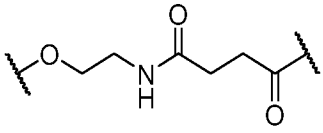
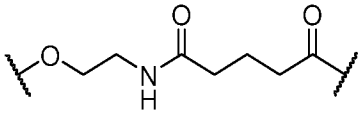
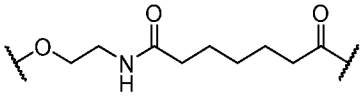
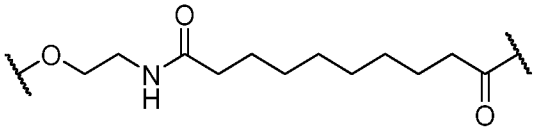
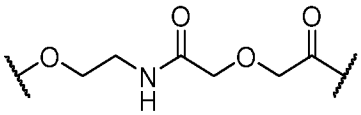
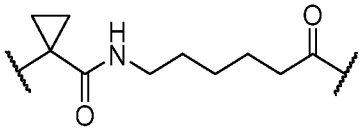
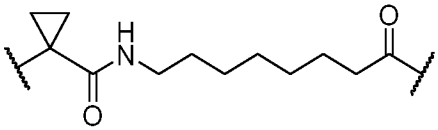
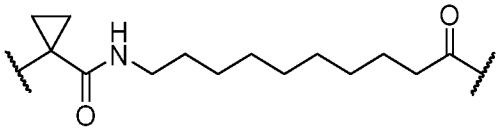
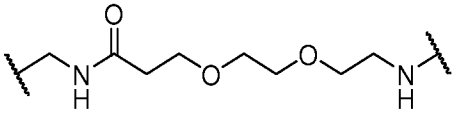
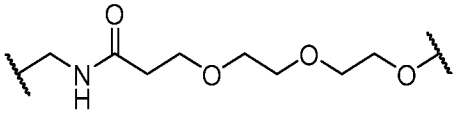
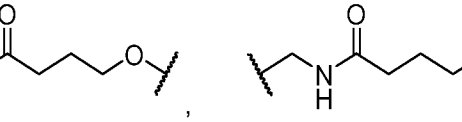
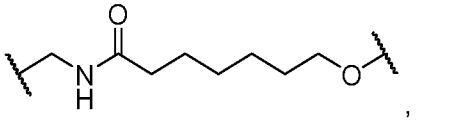
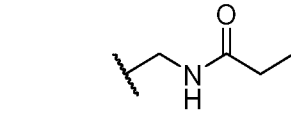
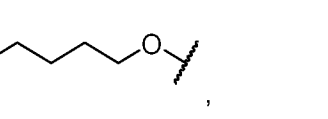
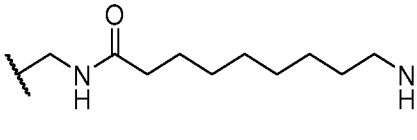
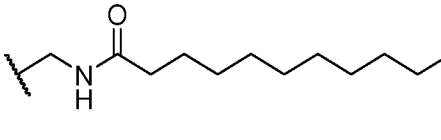
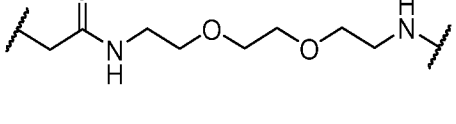
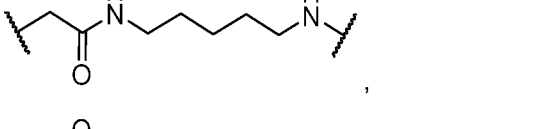
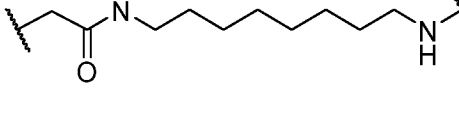
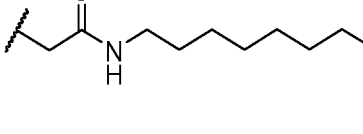
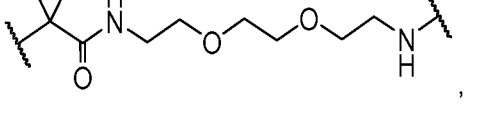
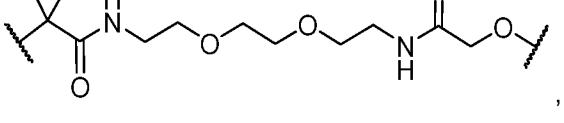
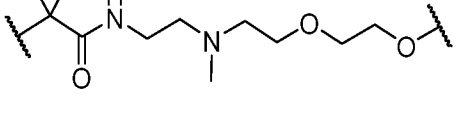
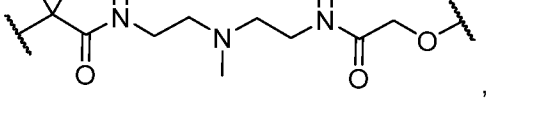
165. Соединение по любому из пп. 155-164, отличающееся тем, что каждый из R^{y1}, R^{y2}, R^{y3} и R^{y4} независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

166. Соединение по п. 165, отличающееся тем, что каждый из R^{y1}, R^{y2}, R^{y3} и R^{y4} независимо представляет собой H или метил.

167. Соединение по любому из пп. 135-166, отличающееся тем, что линкер имеет структуру

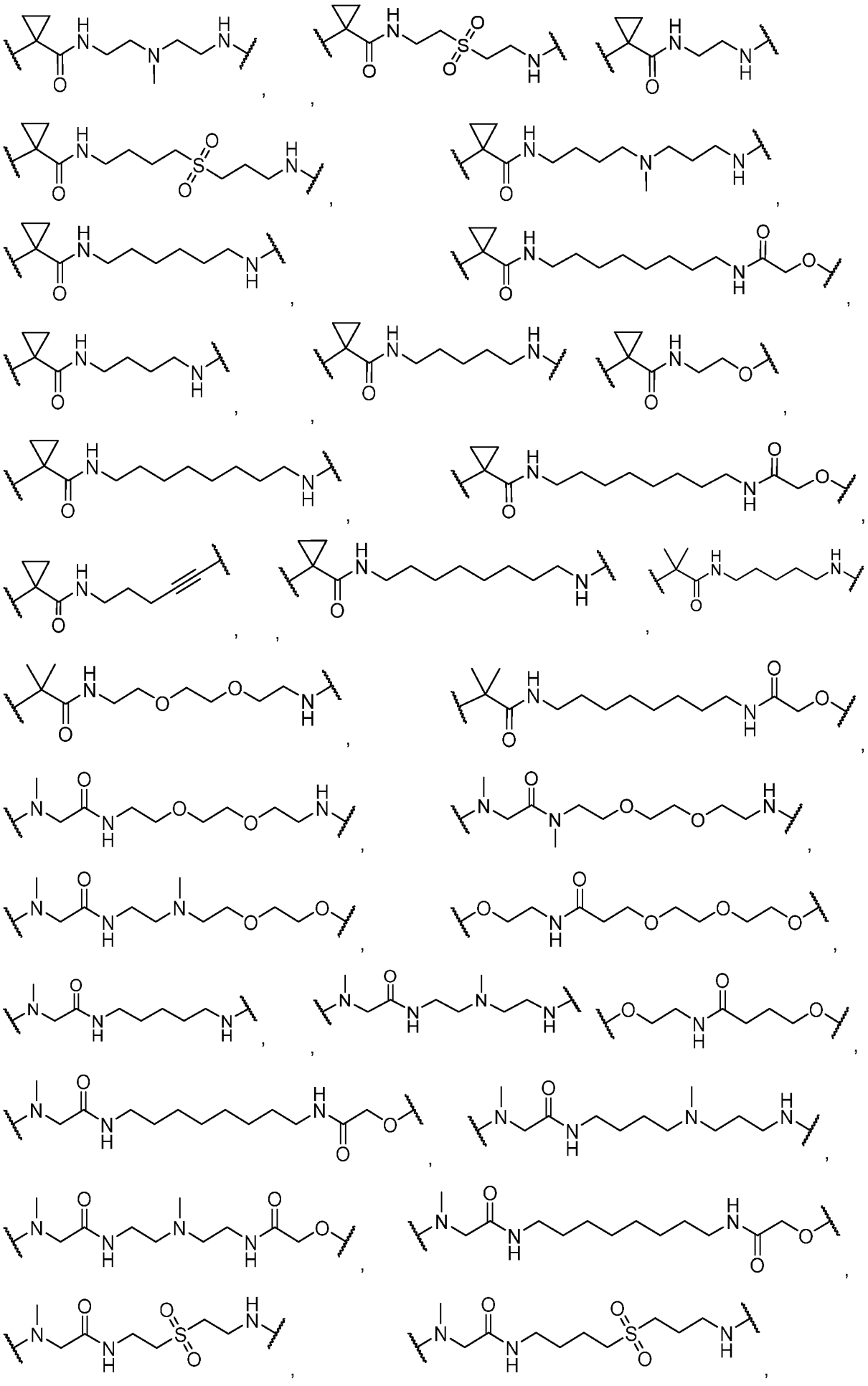


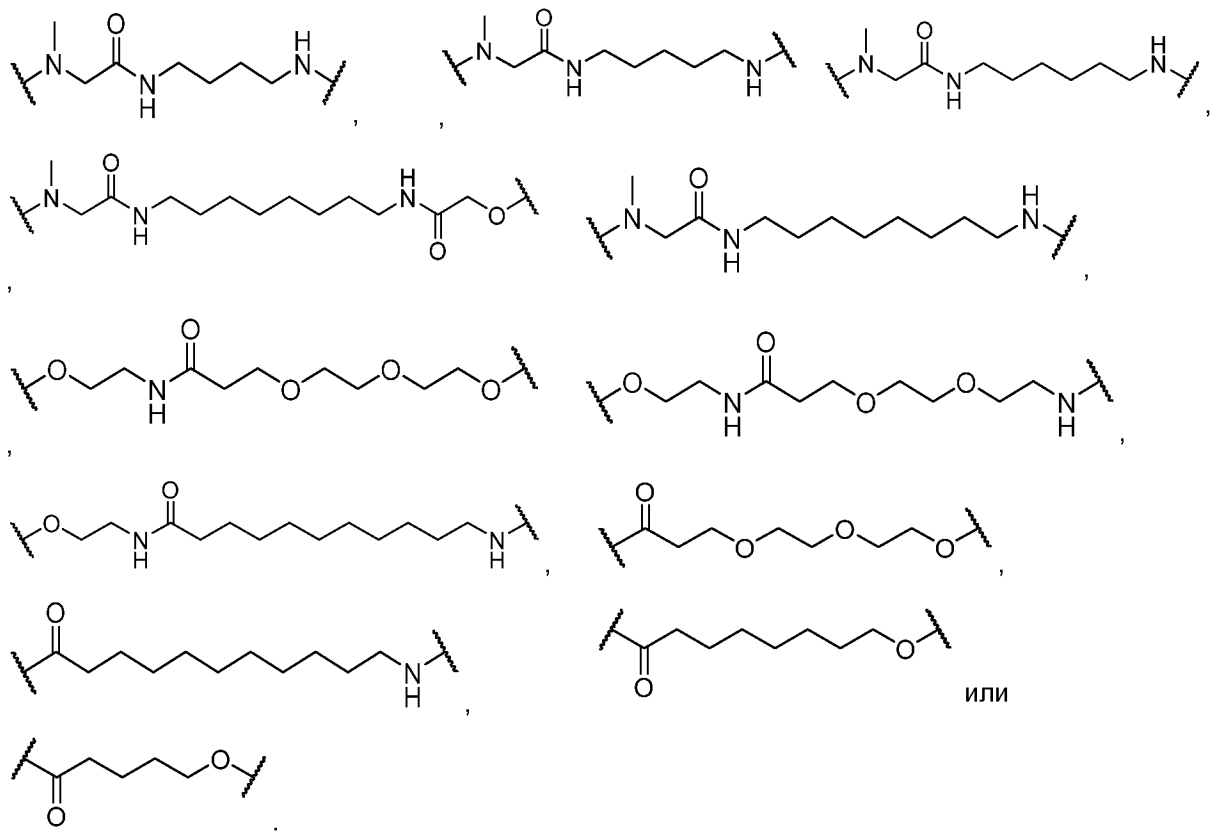

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





или

168. Соединение по любому из пп. 1-134, отличающееся тем, что линкер имеет структуру **формулы IV**:

$$A^1–(E^1)_{p1}–(F^1)–(C^3)_{m1}–(E^3)_{n1}–(C^4)_{m2}–(F^2)_{o1}–(E^3)_{n2}–(F^3)_{o2}–(E^2)_{p2}–A^2,$$

Формула IV

где

A^1 представляет собой связь между линкером и A;

A^2 представляет собой связь между B и линкером;

каждый из m1, m2, n1, n2, o1, o2, p1 и p2 независимо равен 0 или 1;

каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой O, S, NR^N, необязательно замещенный $C_{1–10}$ алкил, необязательно замещенный $C_{2–10}$ алкенил, необязательно замещенный $C_{2–10}$ алкинил, необязательно замещенный C_2-C_{10} полиэтиленгликоль или необязательно замещенный $C_{1–10}$ гетероалкил;

каждый E^3 независимо представляет собой необязательно замещенный $C_{1–10}$ алкил, необязательно замещенный $C_{1–10}$ гетероалкил, O, S или NR^N;

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

каждый из C^3 и C^4 независимо представляет собой карбонил, тиокарбонил, сульфонил или фосфорил; и

каждый из F^1, F^2 и F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил, необязательно замещенный $C_{2–10}$ гетероциклил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

169. Соединение по п. 168, отличающееся тем, что линкер имеет структуру **формулы IVa**:

$$A^1–(F^1)–(C^3)_{m1}–(E^2)_{p2}–A^2.$$

Формула IVa

170. Соединение по п. 168, отличающееся тем, что линкер имеет структуру **формулы IVb**:

$$A^1–(E^1)–(F^1)–(E^2)_{p2}–A^2.$$

Формула IVb

171. Соединение по п. 168, отличающееся тем, что линкер имеет структуру **формулы IVc**:

$$A^1–(E^1)_{p1}–(F^1)–(F^2)–(E^2)–A^2.$$

Формула IVc

172. Соединение по п. 168, отличающееся тем, что линкер имеет структуру **формулы IVd**:

$$A^1–(E^1)_{p1}–(F^1)–(C^3)_{m1}–(E^3)_n–(C^4)_{m2}–(F^2)–(E^2)_{p2}–A^2.$$

Формула IVd

173. Соединение по п. 168, отличающееся тем, что линкер имеет структуру **формулы IVe**:

$$A^1–(F^1)–A^2.$$

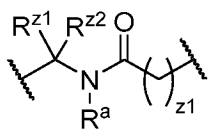
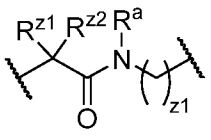
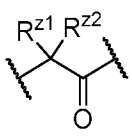
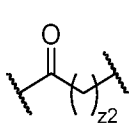
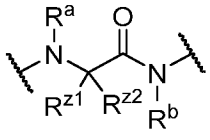
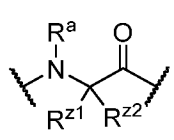
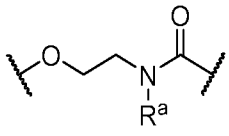
Формула IVe

174. Соединение по любому из пп. 168-173, отличающееся тем, что каждый R^N независимо представляет собой H или необязательно замещенный $C_{1–4}$ алкил.

175. Соединение по п. 174, отличающееся тем, что каждый R^N независимо представляет собой H или метил.

176. Соединение по любому из пп. 168-175, отличающееся тем, что каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой NR^N, необязательно замещенный $C_{1–10}$ алкил, необязательно замещенный C_2-C_{10} полиэтиленгликоль или необязательно замещенный $C_{1–10}$ гетероалкил.

177. Соединение по любому из пп. 168-176, отличающееся тем, что каждый из E^1 и E^2 независимо представляет собой необязательно замещенный $C_{1–10}$ алкил или необязательно замещенный $C_{1–10}$ гетероалкил.

178. Соединение по любому из пп. 168-177, отличающееся тем, что E^1 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

где

z1 равен 0, 1 или 2;

z2 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил, или R^{x1} и R^{x2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил; и

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

179. Соединение по п. 178, отличающееся тем, что z1 равен 0.

180. Соединение по п. 178, отличающееся тем, что z1 равен 1.

181. Соединение по любому из пп. 178-180, отличающееся тем, что каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

182. Соединение по п. 181, отличающееся тем, что каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

183. Соединение по п. 182, отличающееся тем, что каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо представляет собой H или метил.

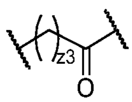
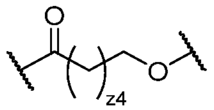
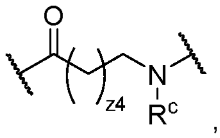
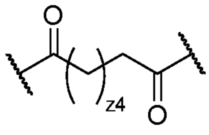
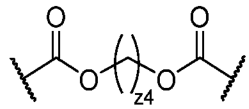
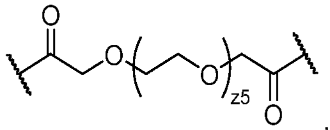
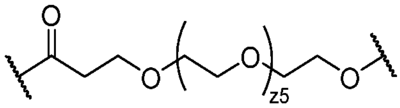
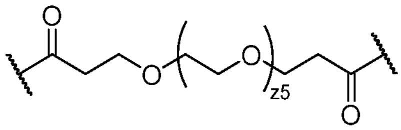
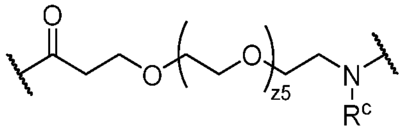
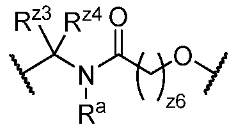
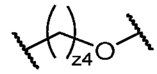
184. Соединение по любому из пп. 178-180, отличающееся тем, что R^{z1} и R^{z2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил.

185. Соединение по п. 184, отличающееся тем, что R^{z1} и R^{z2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

186. Соединение по п. 185, отличающееся тем, что R^{z1} и R^{z2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропил.

187. Соединение по любому из пп. 178-186, отличающееся тем, что каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

188. Соединение по п. 187, отличающееся тем, что каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или метил.

189. Соединение по любому из пп. 168-188, отличающееся тем, что E^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

где

z3 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

z4 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;

z5 равен 0, 1, 2, 3 или 4;

z6 равен 1, 2, 3 или 4;

каждый из R^{z3} и R^{z4} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил, или R^{x1} и R^{x2} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил; и

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

190. Соединение по п. 189, отличающееся тем, что z3 равен 0, 1, 2 или 3.

191. Соединение по п. 180 или 190, отличающееся тем, что z4 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

192. Соединение по любому из пп. 189-191, отличающееся тем, что z5 равен 0, 1 или 2.

193. Соединение по любому из пп. 189-192, отличающееся тем, что z6 равен 1 или 2.

194. Соединение по любому из пп. 189-193, отличающееся тем, что каждый из R^{z3} и R^{z4} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

195. Соединение по п. 194, отличающееся тем, что каждый из R^{z3} и R^{z4} независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

196. Соединение по п. 195, отличающееся тем, что каждый из R^{z3} и R^{z4} независимо представляет собой H или метил.

197. Соединение по любому из пп. 189-193, отличающееся тем, что R^{z3} и R^{z4} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил или необязательно замещенный C_2-C_5 гетероциклил.

198. Соединение по п. 197, отличающееся тем, что R^{z3} и R^{z4} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют необязательно замещенный C_3-C_6 карбоциклил.

199. Соединение по п. 198, отличающееся тем, что R^{z3} и R^{z4} вместе с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропил.

200. Соединение по любому из пп. 189-199, отличающееся тем, что R^c представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

201. Соединение по п. 200, отличающееся тем, что R^c представляет собой H или метил.

202. Соединение по п. 201, отличающееся тем, что R^c представляет собой метил.

203. Соединение по любому из пп. 168-202, отличающееся тем, что E^3 представляет собой .

204. Соединение по любому из пп. 168-203, отличающееся тем, что каждый из F^1, F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклил.

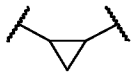
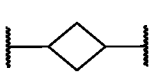
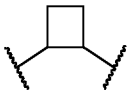
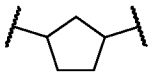
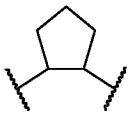
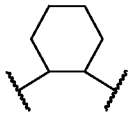
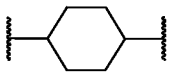
205. Соединение по п. 204, отличающееся тем, что C_3-C_{10} карбоциклил является моноциклическим.

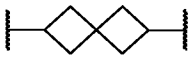
206. Соединение по п. 204, отличающееся тем, что C_3-C_{10} карбоциклил является полициклическим.

207. Соединение по п. 206, отличающееся тем, что C_3-C_{10} карбоциклил является конденсированным.

208. Соединение по п. 206, отличающееся тем, что C_3-C_{10} карбоциклил является спироциклическим.

209. Соединение по п. 206, отличающееся тем, что C_3-C_{10} карбоциклил является мостиковым.

210. Соединение по п. 205, отличающееся тем, что C_3-C_{10} карбоциклил представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

211. Соединение по п. 208, отличающееся тем, что C_3-C_{10} карбоциклил представляет собой  .

212. Соединение по любому из пп. 168-203, отличающееся тем, что каждый из F^1, F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_2-C_6 гетероциклил.

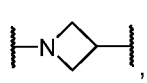
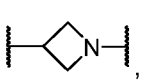
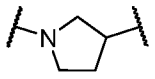
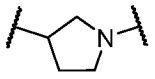
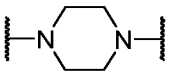
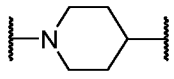
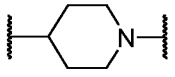
213. Соединение по п. 212, отличающееся тем, что C_2-C_6 гетероциклил является моноциклическим.

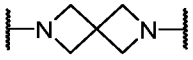
214. Соединение по п. 212, отличающееся тем, что C_3-C_{10} карбоциклил является полициклическим.

215. Соединение по п. 214, отличающееся тем, что C_3-C_{10} карбоциклил является конденсированным.

216. Соединение по п. 214, отличающееся тем, что C_3-C_{10} карбоциклил является спироциклическим.

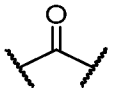
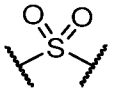
217. Соединение по п. 214, отличающееся тем, что C_3-C_{10} карбоциклил является мостиковым.

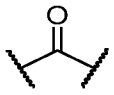
218. Соединение по п. 213, отличающееся тем, что C_2-C_6 гетероциклил представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

219. Соединение по п. 216, отличающееся тем, что C_2-C_6 гетероциклил представляет собой  .

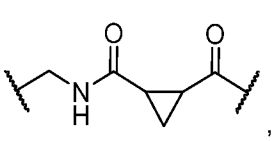
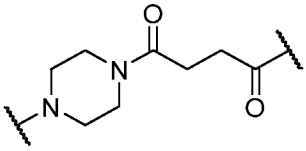
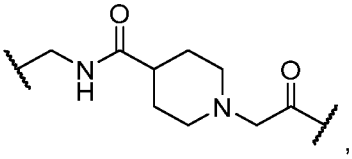
220. Соединение по любому из пп. 168-203, отличающееся тем, что каждый из F^1, F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил.

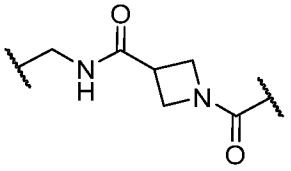
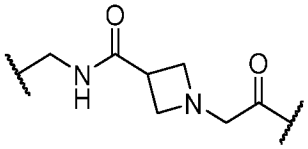
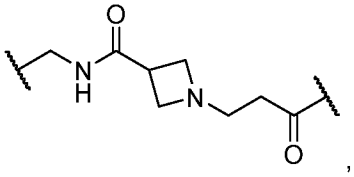
221. Соединение по любому из пп. 168-203, отличающееся тем, что каждый из F^1, F^2 или F^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

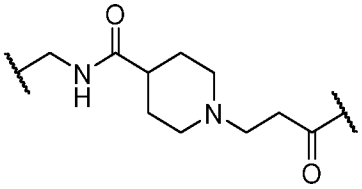
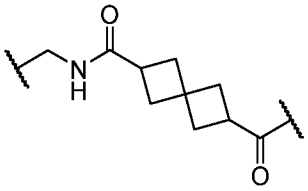
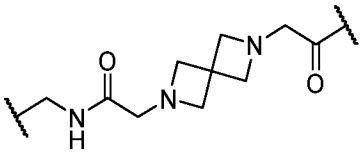
222. Соединение по любому из пп. 168-221, отличающееся тем, что каждый из C^3 и C^4 независимо представляет собой  или  .

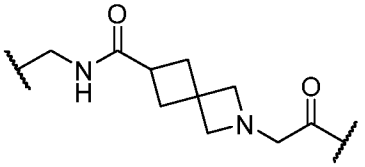
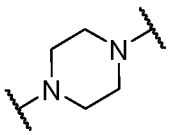
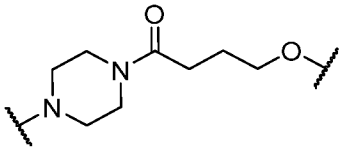
223. Соединение по п. 222, отличающееся тем, что C^3 представляет собой  .

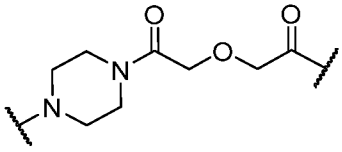
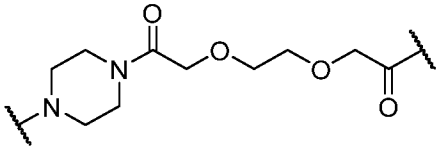
224. Соединение по любому из пп. 168-223, отличающееся тем, что линкер имеет структуру

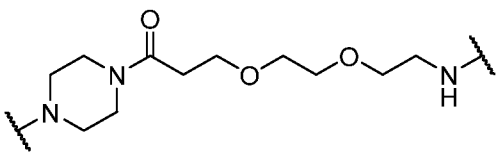
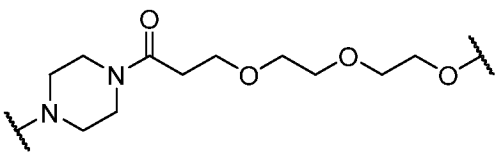
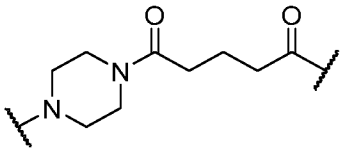
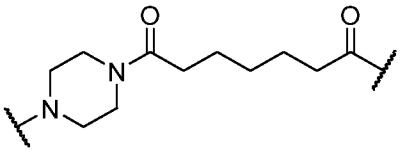
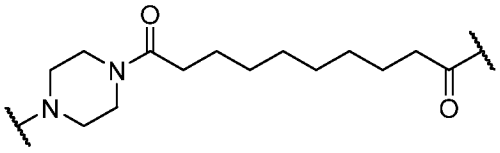
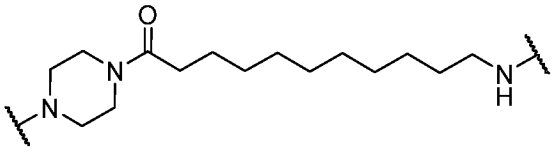
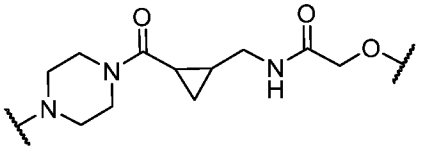
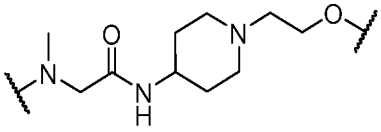
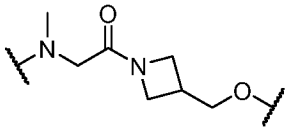
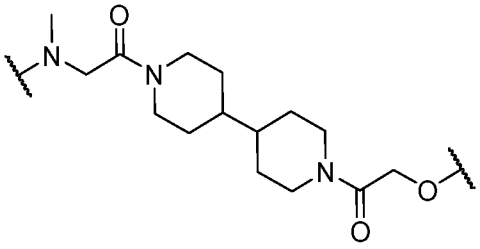
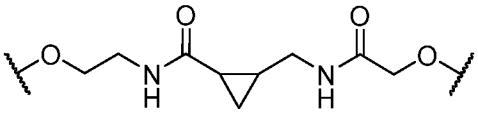
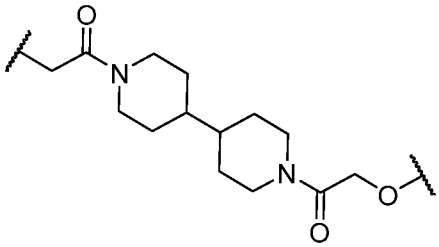
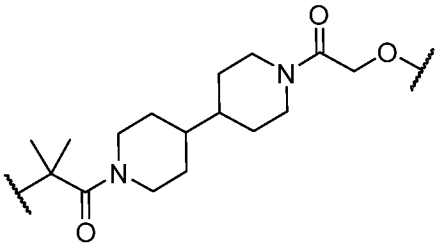
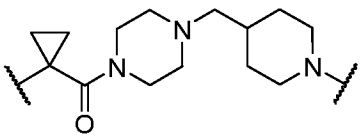
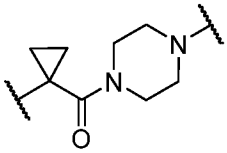
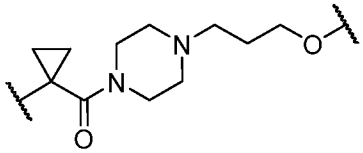
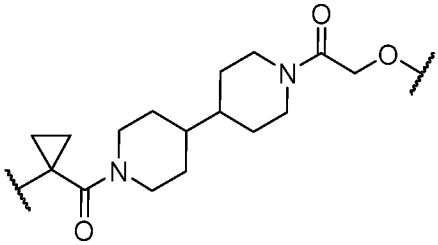
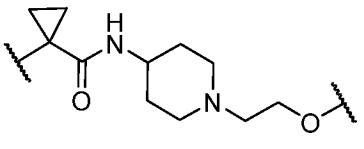
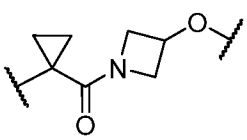
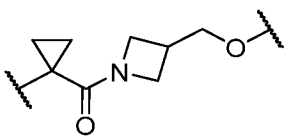
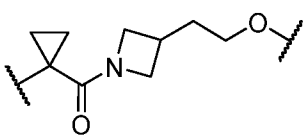
 ,  ,  ,

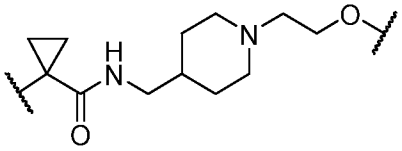
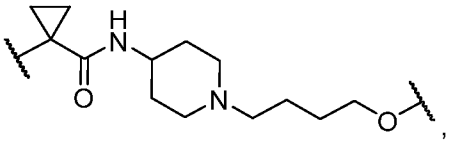
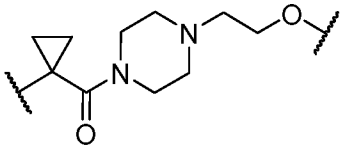
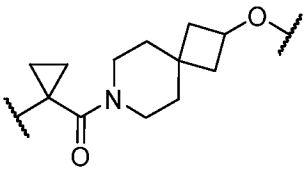
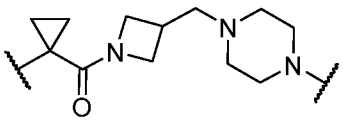
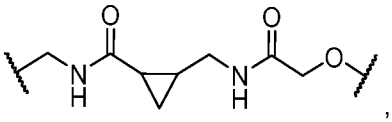
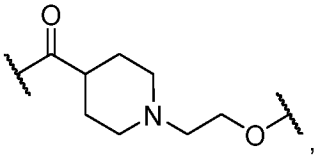
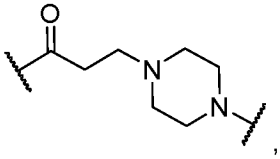
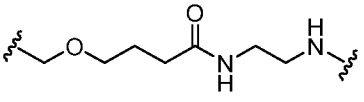
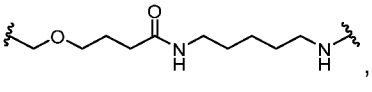
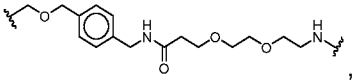
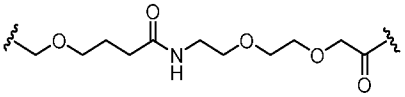
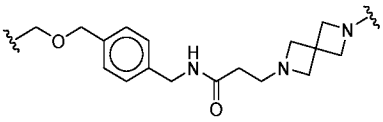
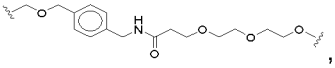
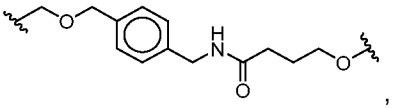
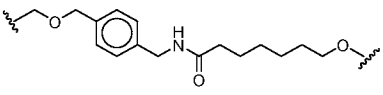
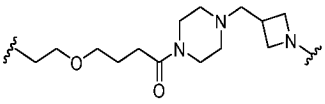
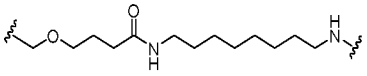
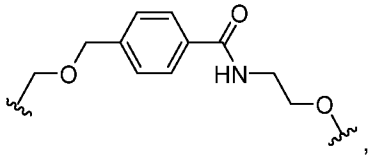
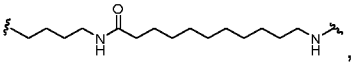
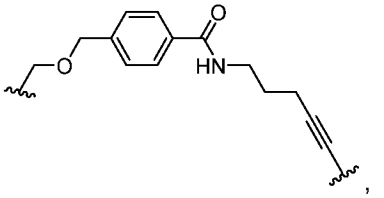
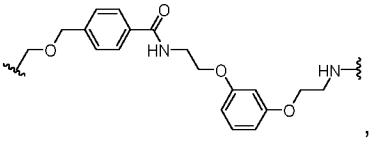
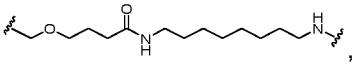
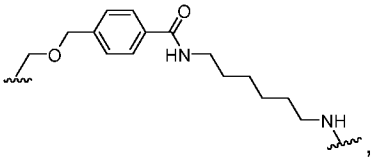
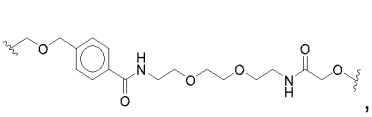
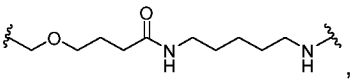
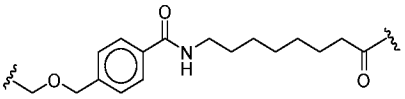
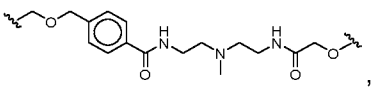
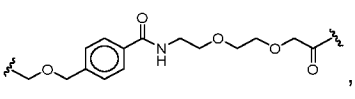
 ,  ,  ,

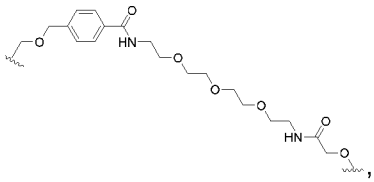
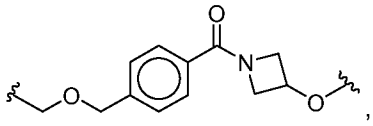
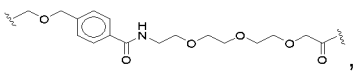
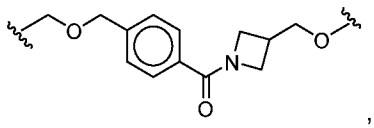
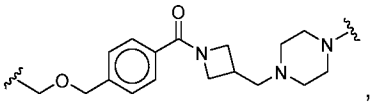
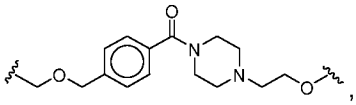
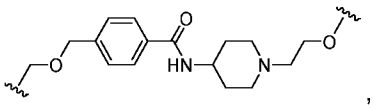
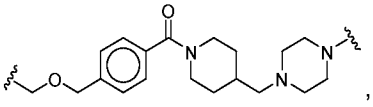
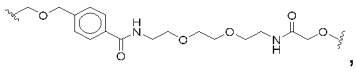
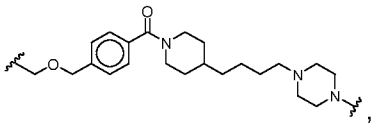
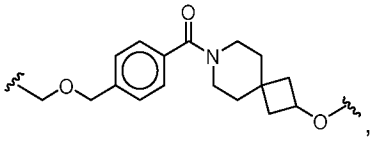
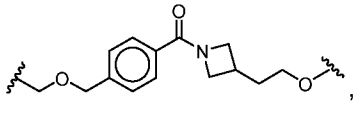
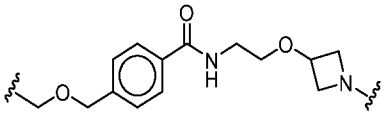
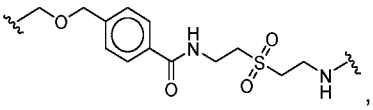
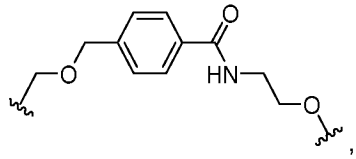
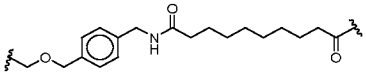
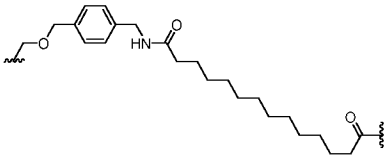
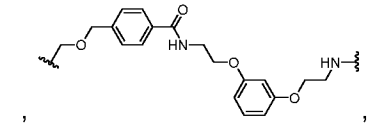
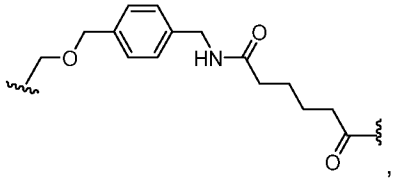
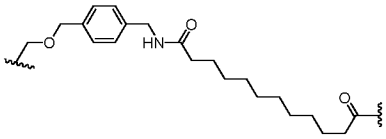
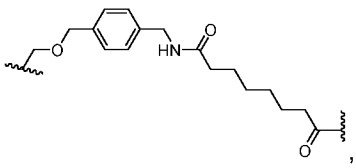
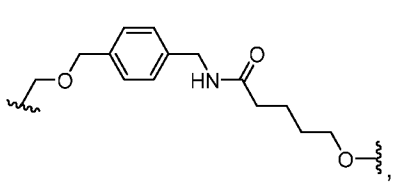
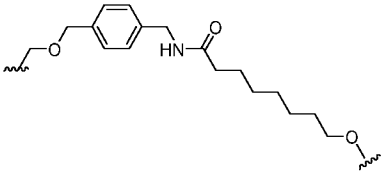
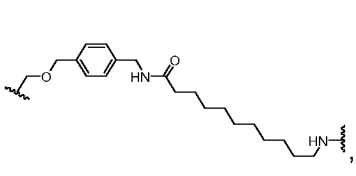
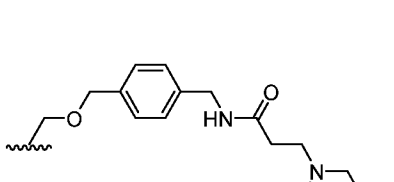
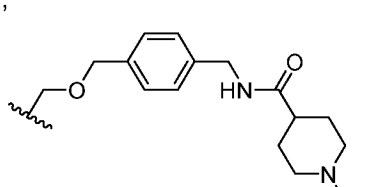
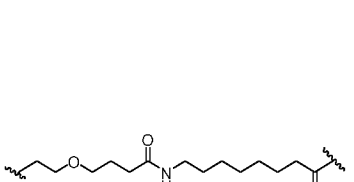
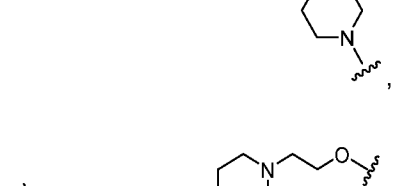
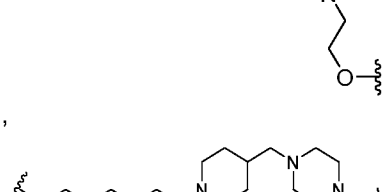
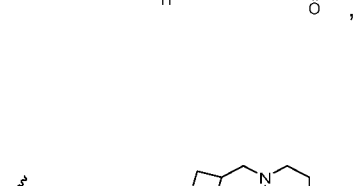
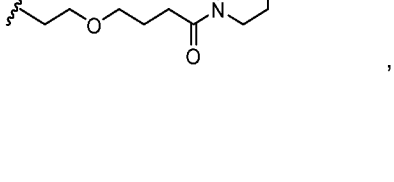
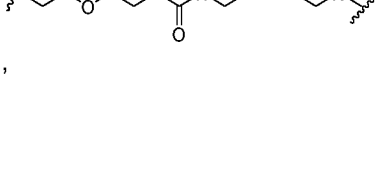
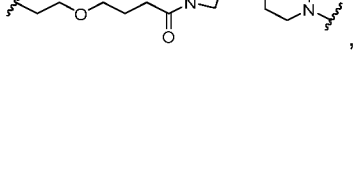
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

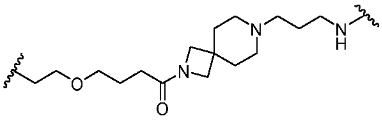
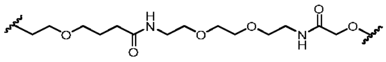
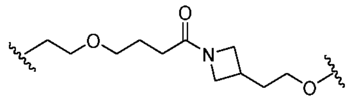
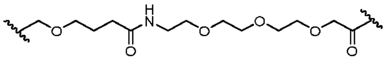
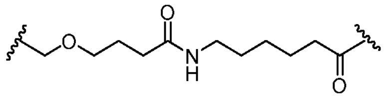
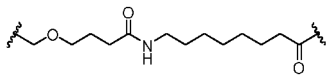
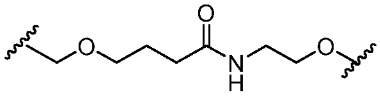
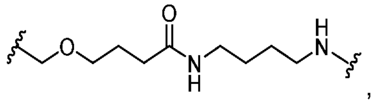
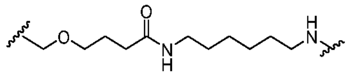
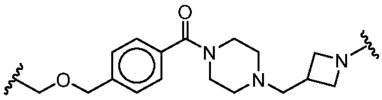
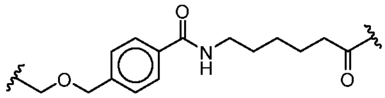
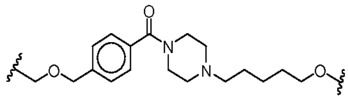
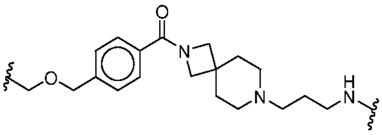
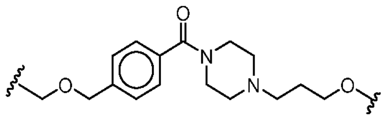
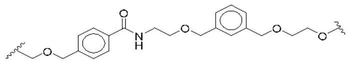
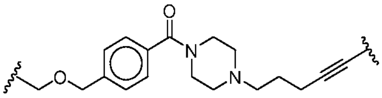
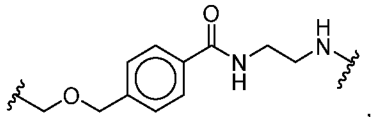
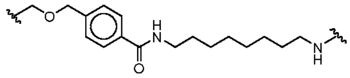
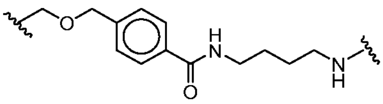
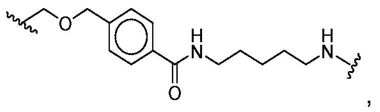
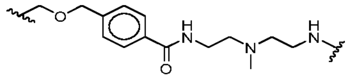
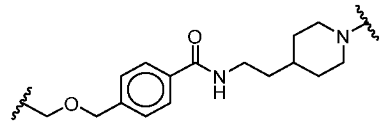
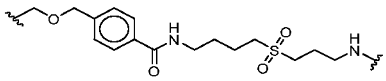
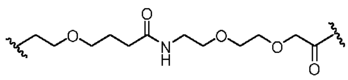
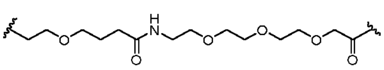
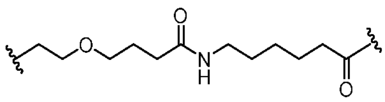
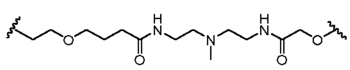
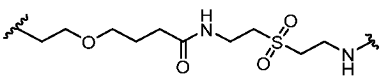
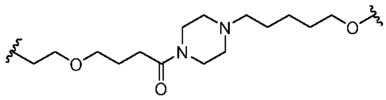
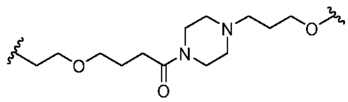
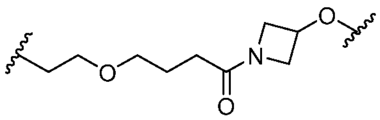
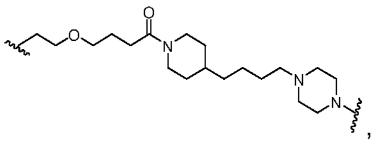
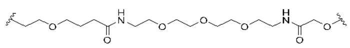
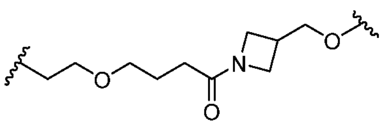
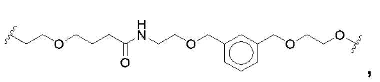
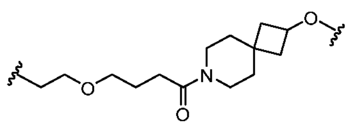
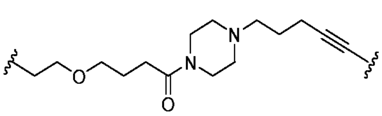
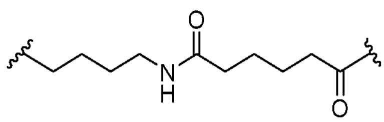
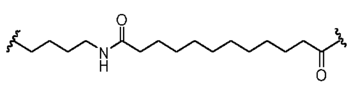

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

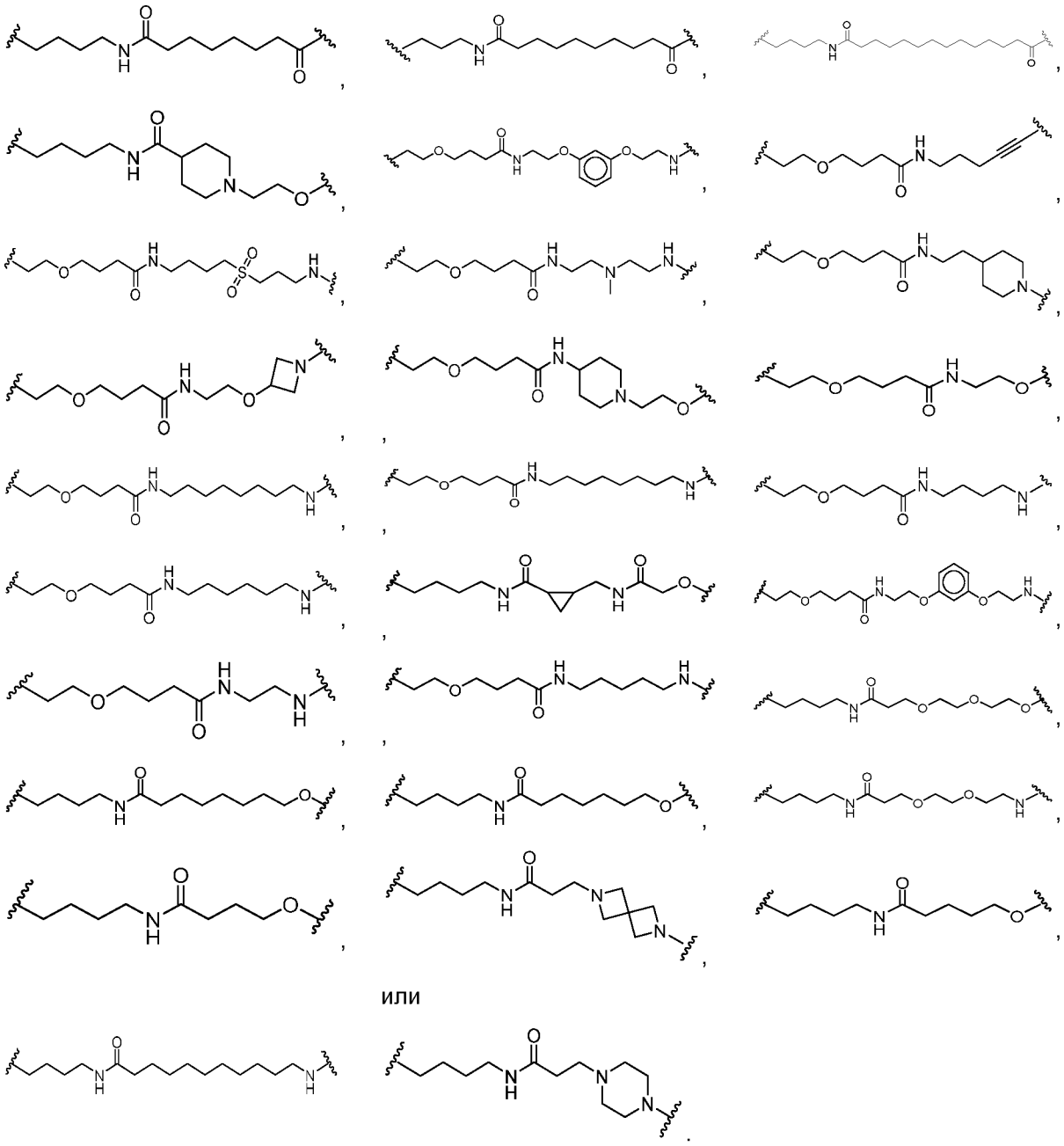

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,



или

225. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру любого одного из соединений 1-169 в таблице 1A или любого из соединений 170-297 в таблице 1B, или его фармацевтически приемлемая соль.

226. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-225 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

227. Способ снижения активности комплекса BAF в клетке, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-225 или фармацевтической композиции по п. 226.

228. Способ по п. 227, отличающийся тем, что комплекс BAF находится в раковой клетке.

229. Способ лечения расстройства, связанного с комплексом BAF, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-225 или фармацевтической композиции по п. 226.

230. Способ по п. 229, отличающийся тем, что расстройство, связанное с комплексом BAF, представляет собой рак или вирусную инфекцию.

231. Способ ингибирования BRM, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-225 или фармацевтической композиции по п. 226.

232. Способ по п. 231, отличающийся тем, что клетка представляет собой раковую клетку.

233. Способ лечения расстройства, связанного с мутацией с потерей функции BRG1, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-225 или фармацевтической композиции по п. 226.

234. Способ по п. 233, отличающийся тем, что расстройство, связанное с мутацией с потерей функции BRG1, представляет собой рак.

235. Способ инициации апоптоза в клетке, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-225 или фармацевтической композиции по п. 226.

236. Способ по п. 235, отличающийся тем, что клетка представляет собой раковую клетку.

237. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-225 или фармацевтической композиции по п. 226.

238. Способ по любому из пп. 228, 230, 232, 234, 236 и 237, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак с неизвестной первичной локализацией, глиому, рак молочной железы, меланому, немеланомный рак кожи, эндометриальный рак, рак пищевода и желудка, рак поджелудочной железы, рак печени и желчевыводящих путей, саркому мягких тканей, рак яичника, рак головы и шеи, почечно-клеточную карциному, рак кости, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, эмбриональную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак слюнной железы, желудочно-кишечную нейроэндокринную опухоль, саркому матки, желудочно-кишечную стромальную опухоль, рак ЦНС, тимусную опухоль, адренокортикальную карциному, рак аппендикса, рак тонкого кишечника или рак полового члена.

239. Способ по п. 238, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак с неизвестной первичной локализацией, глиому, рак молочной железы, меланому, немеланомный рак кожи, эндометриальный рак, саркому мягких тканей или рак полового члена.

240. Способ по п. 239, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

241. Способ по п. 239, отличающийся тем, что рак представляет собой саркому мягких тканей.

242. Способ лечения меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака костей, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-225 или фармацевтической композиции по п. 226.

243. Способ уменьшения роста опухоли меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака костей, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-225 или фармацевтической композиции по п. 226.

244. Способ подавления метастатического прогрессирования меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака костей, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-225 или фармацевтической композиции по п. 226.

245. Способ подавления метастатической колонизации меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака костей, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-216 или фармацевтической композиции по п. 226.

246. Способ снижения уровня и/или активности BRG1 и/или BRM в клетке меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака костей, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака, включающий приведение в контакт указанной клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-225 или фармацевтической композиции по п. 226.

247. Способ по п. 246, отличающийся тем, что клетка находится в организме субъекта.

248. Способ по любому из пп. 242-247, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак костей, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак является метастатическим.

249. Способ по любому из пп. 242-248, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение субъекту или приведение в контакт клетки с противораковой терапией.

250. Способ по п. 249, отличающийся тем, что противораковая терапия представляет собой химиотерапевтический или цитотоксический агент, иммунотерапию, хирургическую операцию, лучевую терапию, термотерапию или фотокоагуляцию.

251. Способ по п. 250, отличающийся тем, что противораковая терапия представляет собой хирургическую операцию.

252. Способ по п. 250, отличающийся тем, что противораковая терапия представляет собой химиотерапевтический или цитотоксический агент.

253. Способ по п. 252, отличающийся тем, что химиотерапевтический или цитотоксический агент представляет собой антиметаболит, антимитотический агент, противоопухолевый антибиотик, аспарагин-специфический фермент, бисфосфонаты, антинеопластический агент, алкилирующий агент, ингибитор фермента репаративного синтеза ДНК, ингибитор гистондеацетилазы, кортикостероид, деметилирующий агент, иммуномодулирующий агент, ингибитор янус-ассоциированной киназы, ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, ингибитор протеасом или ингибитор тирозинкиназы.

254. Способ по п. 252 или 253, отличающийся тем, что один или более химиотерапевтических или цитотоксических агентов представляет собой дакарбазин, темозоломид, цисплатин, треосульфан, фотемустин, IMCgp100, ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы и/или ингибитор протеинкиназы С.

255. Способ по любому из пп. 250-254, отличающийся тем, что противораковая терапия и соединение по любому из пп. 1-225, или фармацевтическую композицию по п. 226 вводят в течение 28 дней относительно друг друга, и каждое в таком количестве, что их сумма является эффективной для лечения субъекта.

256. Способ по любому из пп. 242-255, отличающийся тем, что субъект или рак имеет, и/или установлено, что он имеет мутацию с потерей функции BRG1.

257. Способ по любому из пп. 242-255, отличающийся тем, что субъект или рак имеет, и/или установлено, что он имеет мутацию с потерей функции BRM.

258. Способ по любому из пп. 242-257, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак костей, почечно-клеточная карцинома или

гематологический рак не поддается лечению или прогрессирует после введения одного или более химиотерапевтических или цитотоксических агентов.

259. Способ по любому из пп. 242-258, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак костей, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак является устойчивым или предположительно является устойчивым к одному или более химиотерапевтическим агентам.

260. Способ по п. 258 или 259, отличающийся тем, что один или более химиотерапевтических или цитотоксических агентов представляет собой дакарбазин, темозоломид, цисплатин, треосульфан, фотемустин, IMCgp100, ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы и/или ингибитор протеинкиназы С.

261. Способ по любому из пп. 242-260, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак костей, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой меланому.

262. Способ по п. 261, отличающийся тем, что меланома представляет собой увеальную меланому.

263. Способ по п. 261, отличающийся тем, что меланома представляет собой меланому слизистых оболочек.

264. Способ по п. 261, отличающийся тем, что меланома представляет собой кожную меланому.

265. Способ по любому из пп. 242-264, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак костей, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой гематологический рак.

266. Способ по п. 265, отличающийся тем, что гематологический рак представляет собой множественную миелому, крупноклеточную лимфому, острый Т-клеточный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, лямбда-миелому иммуноглобулина А, диффузную смешанную гистиоцитарную и лимфоцитарную лимфому, В-клеточную лимфому, острый лимфобластный лейкоз, диффузную крупноклеточную лимйому или неходжкинскую лимфому.

267. Способ по любому из пп. 242-260, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак костей, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой рак предстательной железы.

268. Способ по любому из пп. 242-260, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак костей, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой рак молочной железы.

269. Способ по п. 268, отличающийся тем, что рак молочной железы представляет собой ER-позитивный рак молочной железы, ER-отрицательный рак молочной железы, трижды позитивный рак молочной железы или трижды отрицательный рак молочной железы.

270. Способ по любому из пп. 242-260, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак костей, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой рак костей.

271. Способ по п. 270, отличающийся тем, что рак костей представляет собой саркому Юинга.

272. Способ по любому из пп. 242-260, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак костей, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой почечно-клеточную карциному.

273. Способ по п. 272, отличающийся тем, что почечно-клеточная карцинома представляет собой транслокационную почечно-клеточную карциному семейства транскрипционных факторов микрофтальмии (MITF).

274. Способ лечения вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-225 или фармацевтической композиции по п. 226.

275. Способ по п. 274, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса семейства Retroviridae, семейства Hepadnaviridae, семейства Flaviviridae, семейства Adenoviridae, семейства Herpesviridae, семейства Papillomaviridae, семейства Parvoviridae, семейства Polyomaviridae, семейства Paramyxoviridae или семейства Togaviridae.