

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292554 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.09

(51) Int. Cl. A61K 31/4965 (2006.01)
C07D 241/26 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.06

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/005,829

(32) 2020.04.06

(33) US

(86) PCT/US2021/026069

(87) WO 2021/207291 2021.10.14

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

(72) Изобретатель:
Нетертон Мэттью, Брюселль Франсуа
(US)

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

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

A1

202292554

202292554

A1

СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Уровень техники

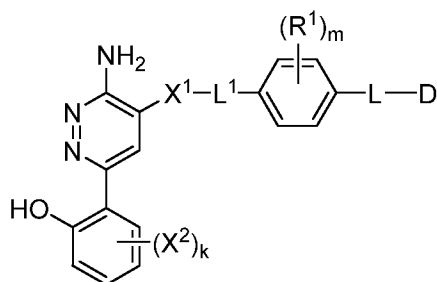
Данное изобретение относится к соединениям, пригодным для модулирования комплексов BRG1- или BRM-ассоциированных факторов (BAF). В частности, данное изобретение относится к соединениям, пригодным для лечения расстройств, связанных с функцией комплекса BAF.

Регуляция хроматина важна для экспрессии генов, и АТФ-зависимое ремоделирование хроматина представляет собой механизм, посредством которого происходит такая экспрессия генов. Комплекс ремоделирования хроматина человека Switch/сахарозу неферментирующий фактор (SWI/SNF), 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 сверхэкспрессирован 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, как было показано, 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

Данное изобретение относится к соединениям, пригодным для модулирования комплекса BAF. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения пригодны для лечения расстройств, связанных с изменением в комплексе BAF, например, расстройств, связанных с изменением в одном или в обоих белках BRG1 и BRM. Соединения по данному изобретению, отдельно или в комбинации с другими фармацевтически активными агентами, могут быть использованы для лечения таких расстройств.

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



Формула I,

где

X^1 представляет собой O или NR^2 ;

каждый X^2 независимо представляет собой галоген;

k равен 0, 1, 2, 3 или 4;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R^1 представляет собой галоген или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^2 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен;

L представляет собой линкер, содержащий структуру $\text{---}L^2\text{---}(L^3)_n\text{---}$;

5 n равен 0, 1, 2 или 3;

L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен;

каждый L^3 независимо представляет собой -O-, необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкилен, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклилен, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклилен- C_1-C_{20} алкилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен- C_1-C_{20} алкилен; и

D представляет собой деградационный фрагмент;

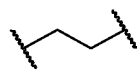
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации m равен 0. В некоторых вариантах реализации m равен 15 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой NR^2 .

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил.

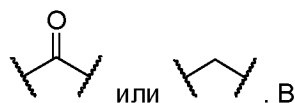
В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой



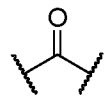
В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен или необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкилен. В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен.

В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен. В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкилен.

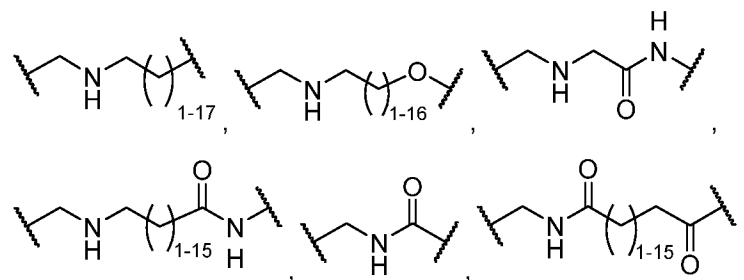
В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой

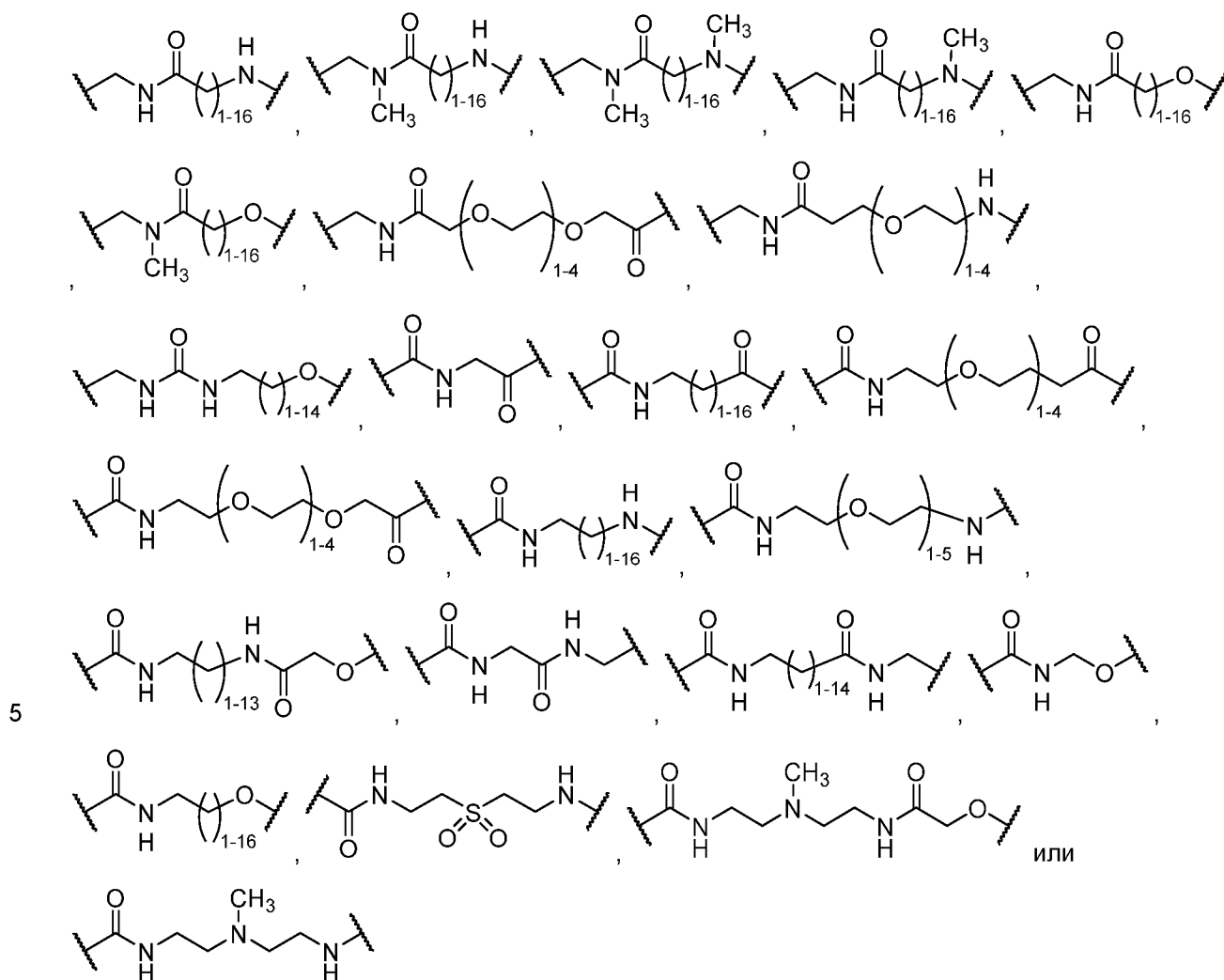


некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой



В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой

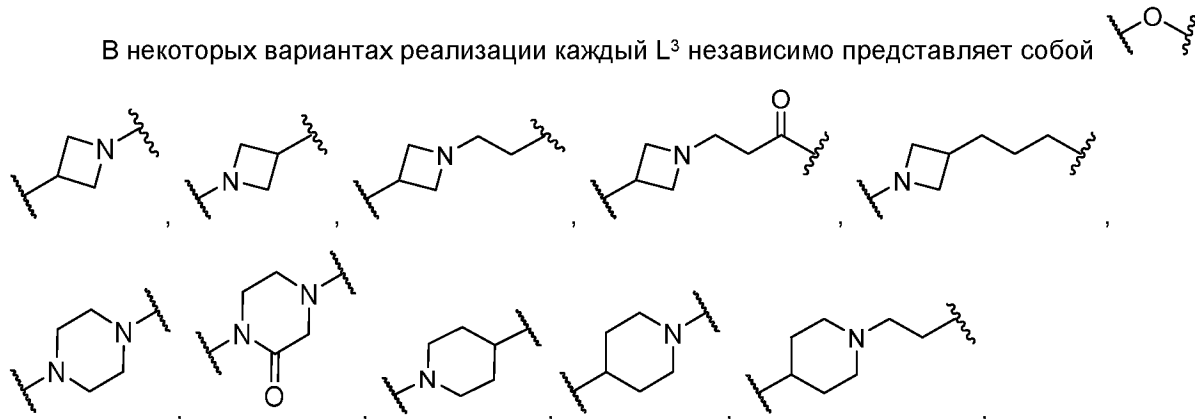


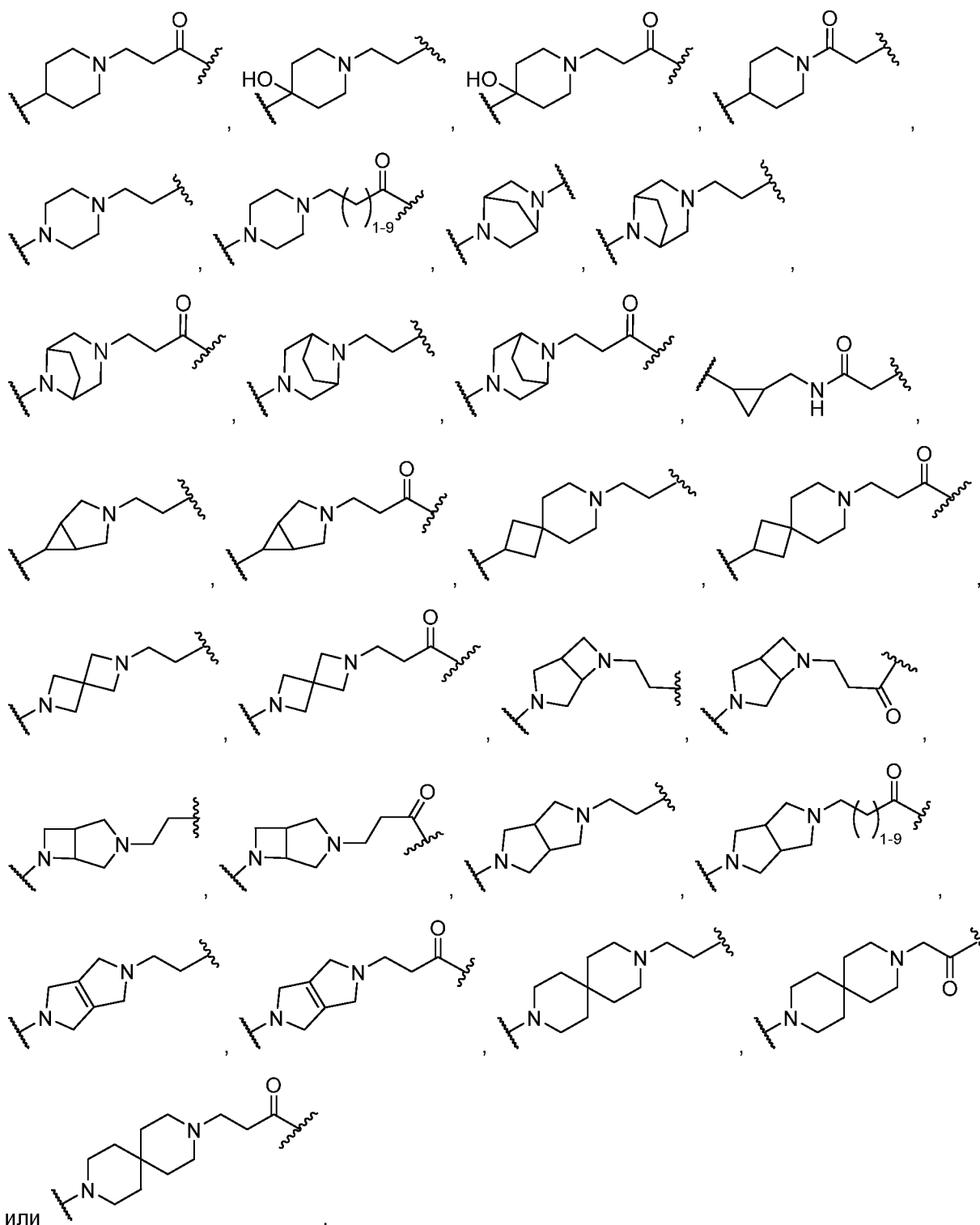


В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3.

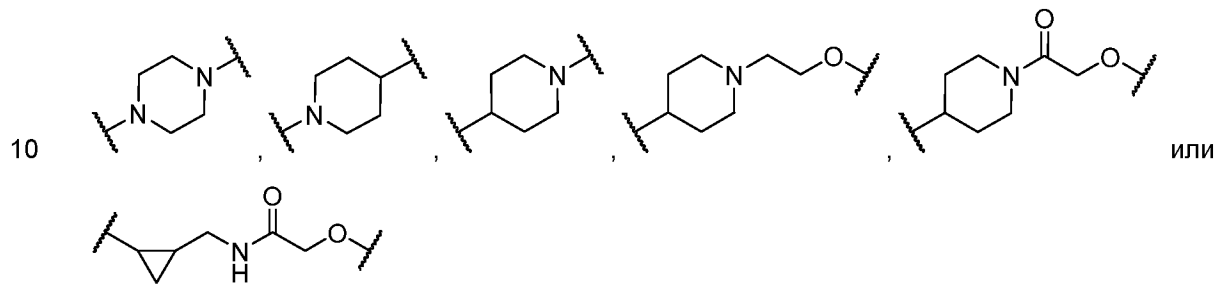
- 10 В некоторых вариантах реализации каждый L^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_{20} гетероалкилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен- C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен- C_1 - C_6 алкилен. В некоторых вариантах реализации каждый L^3 независимо представляет собой
- 15 необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен- C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен- C_1 - C_6 алкилен.

В некоторых вариантах реализации каждый L^3 независимо представляет собой





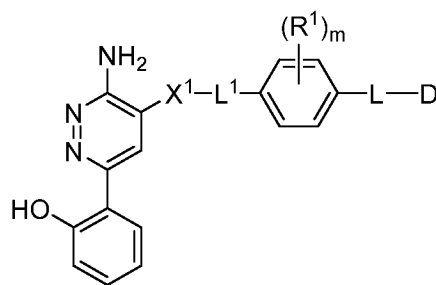
В некоторых вариантах реализации каждый L^3 независимо представляет собой



В некоторых вариантах реализации n равен 0.

В некоторых вариантах реализации k равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации каждый X^2 независимо представляет собой фтор или хлор.

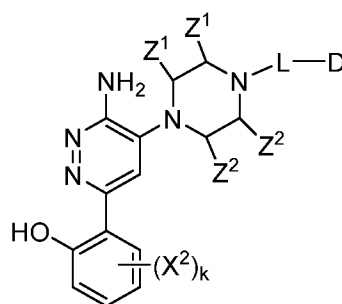
В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет **формулу Ib**:



Формула Ib

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном аспекте данного изобретения предложено соединение, имеющее структуру **формулы II**:



Формула II

где

один Z^1 и один Z^2 вместе образуют необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилен, а остальные Z^1 и Z^2 в каждом случае представляют собой водород;

каждый X^2 независимо представляет собой галоген;

k равен 0, 1, 2, 3 или 4;

L представляет собой линкер, имеющий структуру ; q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

L^4 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_{20} гетероалкилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил; каждый L^5 независимо представляет собой -O-, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_{20} гетероалкилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен- C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен или C_2 - C_9 гетероциклилен- C_1 - C_{20} алкилен; и

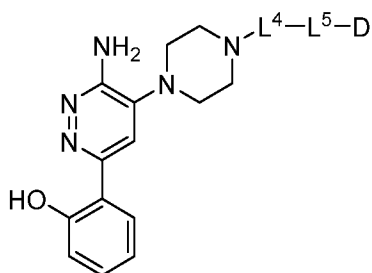
D представляет собой деградационный фрагмент;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой соединение **формулы IIa**:

или его фармацевтически приемлемая соль.

5



где

L⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен или необязательно

10 замещенный C₁-C₂₀ гетероалкилен;

L⁵ отсутствует, представляет собой необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикличен-C₁-алкен или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикличен-C₁-C₆ алкилен; и

D представляет собой деградационный фрагмент;

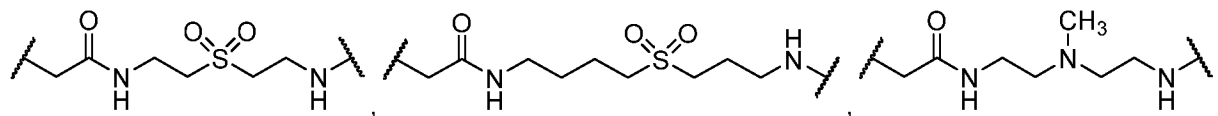
или его фармацевтически приемлемая соль.

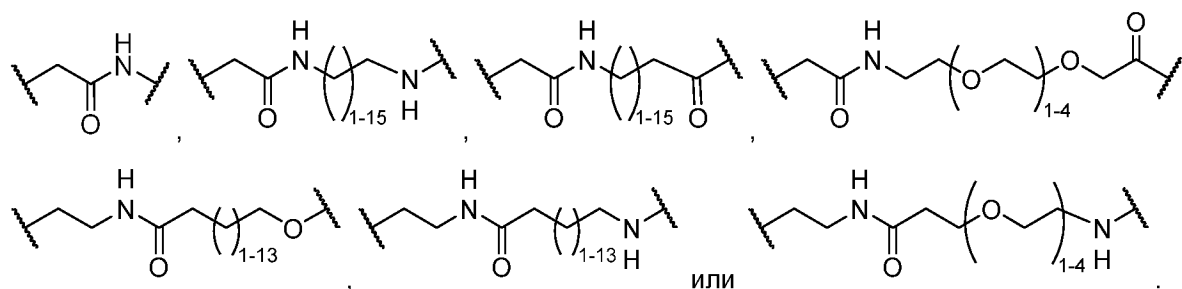
15 В некоторых вариантах реализации q равен 1. В некоторых вариантах реализации q равен 2. В некоторых вариантах реализации q равен 3. В некоторых вариантах реализации q равен 4.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой

В некоторых вариантах реализации L⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен. В некоторых вариантах реализации L⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₂₀ гетероалкилен.

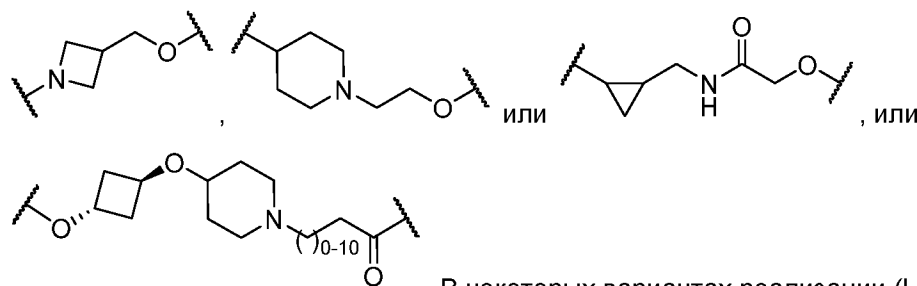
В некоторых вариантах реализации L⁴ представляет собой  или  . В некоторых вариантах реализации L⁴ представляет собой



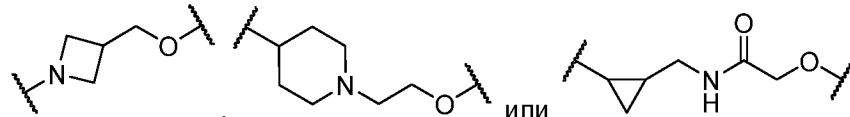


В некоторых вариантах реализации L^5 отсутствует. В некоторых вариантах реализации каждый L^5 независимо представляет собой -O-, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_{20} гетероалкилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен- C_1 - C_6 алкилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен- C_1 - C_6 алкилен. В некоторых вариантах реализации каждый L^5 независимо представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен- C_1 - C_6 алкилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен- C_1 - C_6 алкилен.

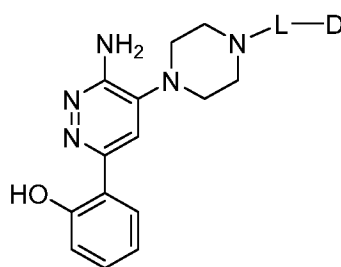
В некоторых вариантах реализации $(L^5)_q$ представляет собой



. В некоторых вариантах реализации $(L^5)_q$ представляет собой



В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет **формулу IIb**:



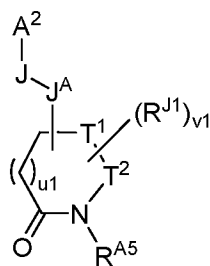
Формула IIb

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных соединений деградационный фрагмент представляет собой фрагмент, связывающий убиквитинлигазу.

В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий убиквитинлигазу, включает лиганд цереблona, лиганд IAP (ингибиторов апоптоза), гомолог белка mouse double minute 2 (MDM2) или лиганд фон Гиппеля-Линдау, или их производные или аналоги.

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



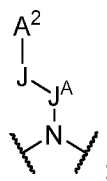
Формула Y,

где

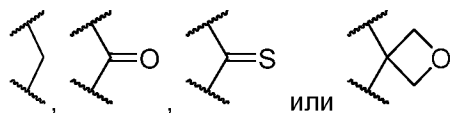
A² представляет собой связь между деградационным фрагментом и линкером;

5 v₁ равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u₁ равен 1, 2 или 3;



T¹ представляет собой связь или



T² представляет собой

R^{5A} представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно

10 замещенный C₁-C₆ гетероалкил;

каждый R^{J1} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил;

J^A отсутствует, представляет собой O, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил; и

15 J отсутствует, представляет собой необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклический, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклический или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, или его фармацевтически приемлемая соль.

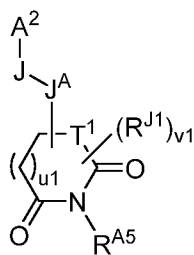
В некоторых вариантах реализации T² представляет собой или . В

некоторых вариантах реализации T² представляет собой или . В некоторых вариантах

20 реализации T² представляет собой . В некоторых вариантах реализации T² представляет

собой .

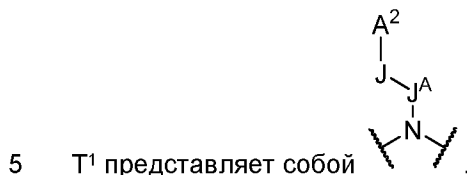
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы Y1:



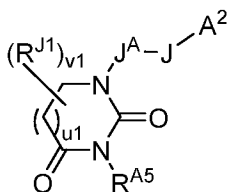
Формула Y1,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации T¹ представляет собой связь. В некоторых вариантах



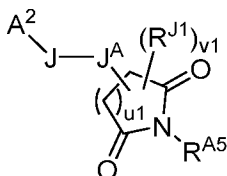
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы Y2:



Формула Y2,

10 или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы Z:

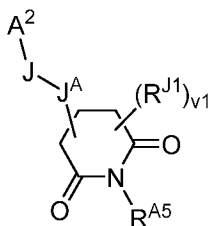


Формула Z,

15 или ее фармацевтически приемлемую соль.

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

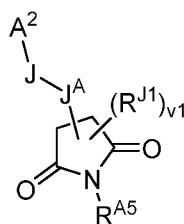
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы AA0:



Формула AA0,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

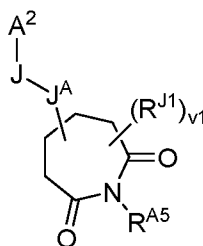
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы АВ:



Формула АВ,

5 или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы АС:



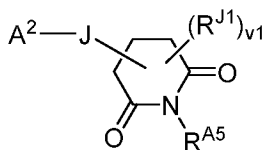
Формула АС,

10 или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации J^A отсутствует. В некоторых вариантах реализации J^A представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации J^A представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах реализации J^A представляет собой О или необязательно замещенную аминогруппу.

15 В некоторых вариантах реализации J^A представляет собой .

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы АА0:



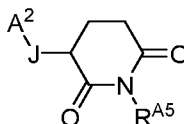
Формула АА,

20 или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации v_1 равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации v_1 равен 0. В некоторых вариантах реализации v_1 равен 1. В некоторых вариантах реализации v_1 равен 2. В некоторых вариантах реализации v_1 равен 3.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру

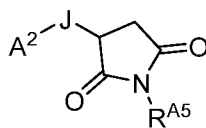
25 формулы АА1:



Формула АА1,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы AB1:

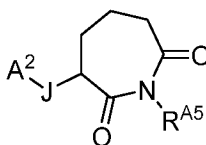


5

Формула AB1,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы AC1:



10

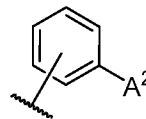
Формула AC1,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации J отсутствует. В некоторых вариантах реализации J представляет собой необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклилен или необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен. В некоторых вариантах реализации J представляет собой необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклилен или необязательно замещенный C₂-C₉ гетероариллен.

15

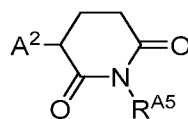
В некоторых вариантах реализации J представляет собой необязательно замещенный гетероциклилен. В некоторых вариантах реализации J представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен.



20

В некоторых вариантах реализации J представляет собой

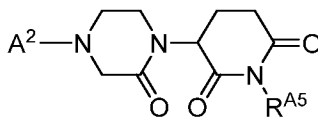
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы AA2:



Формула AA2,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

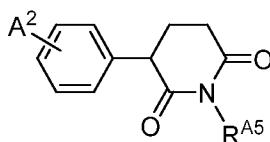
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы AA3:



Формула AA3,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы AA4:

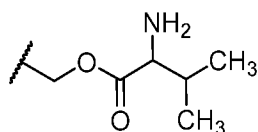


Формула AA4,

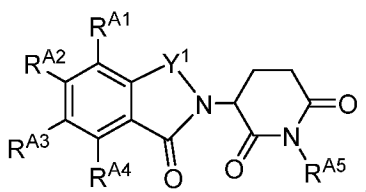
или ее фармацевтически приемлемую соль.

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 необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил.

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 R^{A5} представляет собой

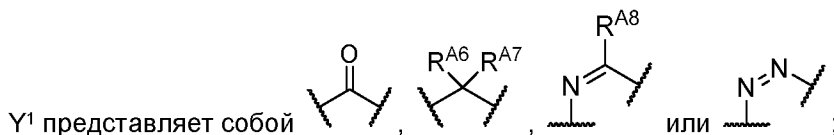


В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы A:



Формула A,

где



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

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

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

каждый из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A^2 , галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 гетероалкенил, необязательно

замещенный -O-C₃-C₆ 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 C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил или C₂-C₉ гетероциклил, любой из которых необязательно замещен группой A², причем один из

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

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A², галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, гидроксил, тиол или необязательно 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 C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил или C₂-C₉ гетероциклил, любой из которых необязательно замещен группой A², причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}

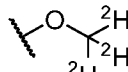
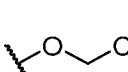
и R^{A4} представляет собой A², или  замещен группой A², или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой H, A², галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоциклил, гидроксил, необязательно 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 C₂-C₉ гетероциклил, который необязательно замещен группой A², причем один из R^{A1},

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

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет

собой H, A², F,  ,  ,  или  ; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} или R^{A3} и

R^{A4} вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них, образуют  ; и 

представляет собой необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, который необязательно

замещен группой A², причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A², или  замещен группой A².

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 .

5 В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H или A^2 .

В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой A^2 , и каждый из R^{A2} , R^{A3} и R^{A4} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой A^2 , и каждый из R^{A1} , R^{A3} и R^{A4} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^{A3} представляет собой A^2 , и каждый из R^{A1} , R^{A2} и R^{A4} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^{A4} представляет собой A^2 , и каждый из R^{A1} , R^{A2} и R^{A3} представляет собой H.

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



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

15 реализации R^{A5} представляет собой .

В некоторых вариантах реализации R^{A8} представляет собой H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A8} представляет собой H или

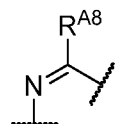


. В некоторых вариантах реализации R^{A8} представляет собой H. В некоторых вариантах

реализации R^{A8} представляет собой .

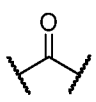
20

В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой , или

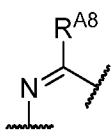
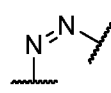


В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой или . В

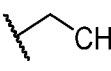
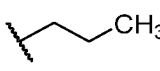
некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой или .

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

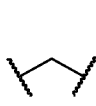
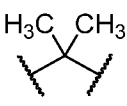
реализации Y^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет

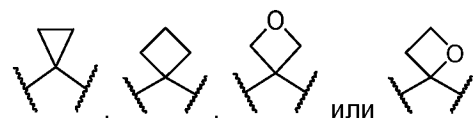
собой . В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой .

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A6} и R^{A7} независимо представляет собой H,

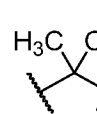
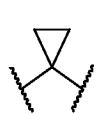
5 F, ,  или ; или R^{A6} и R^{A7} вместе с атомом углерода, к которому

присоединен каждый из них, образуют , ,  или . В некоторых вариантах реализации R^{A6} представляет собой H, и R^{A7} представляет собой H.

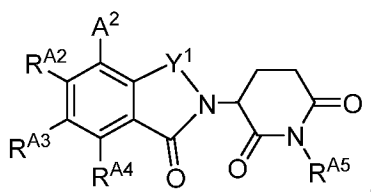
В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой , , ,



В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой

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

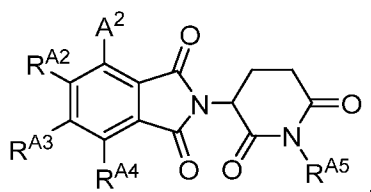
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы A1:



15 **Формула A1**

или ее фармацевтически приемлемую соль.

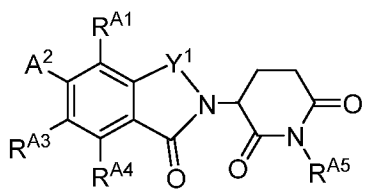
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы A2:



20 **Формула A2**

или ее фармацевтически приемлемую соль.

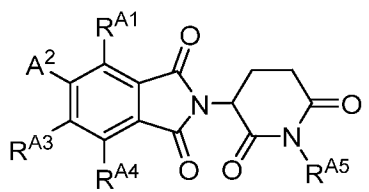
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы A3:



Формула A3

5 или ее фармацевтически приемлемую соль.

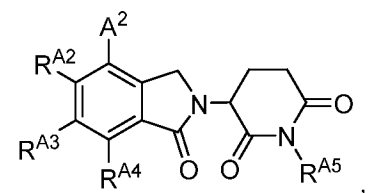
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы A4:



Формула A4

10 или ее фармацевтически приемлемую соль.

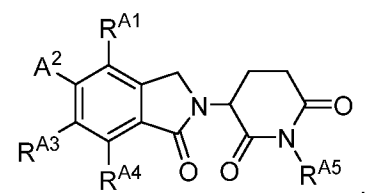
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы A5:



Формула A5

15 или ее фармацевтически приемлемую соль.

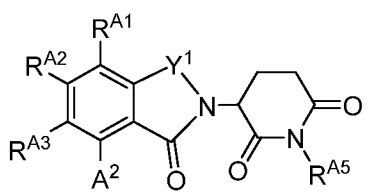
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы A6:



Формула A6

20 или ее фармацевтически приемлемую соль.

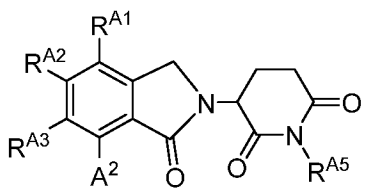
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы A7:



Формула A7

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы A8:

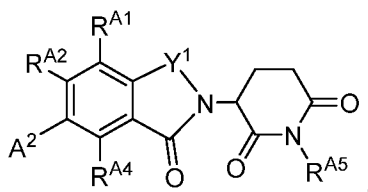


5

Формула A8

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы A9:

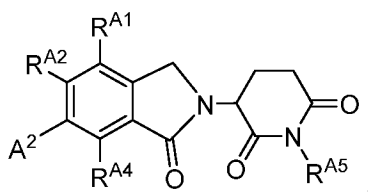


10

Формула A9

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы A10:

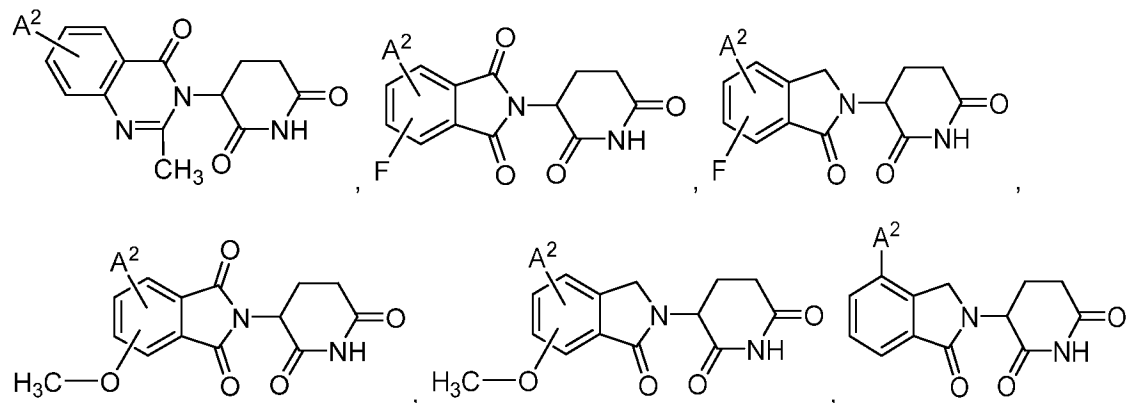


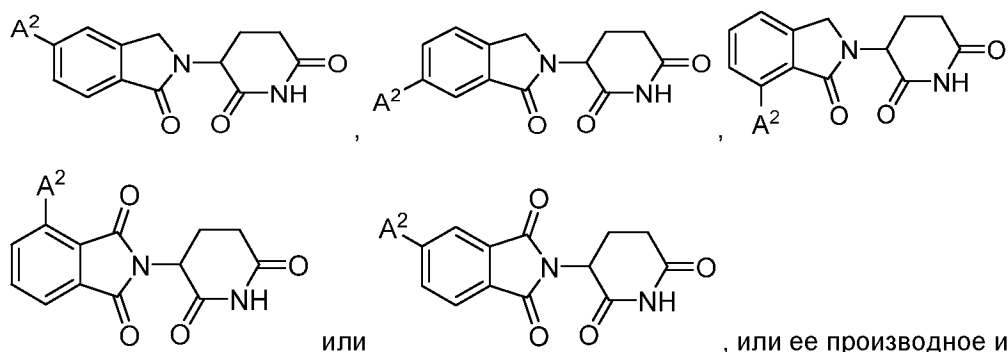
15

Формула A10

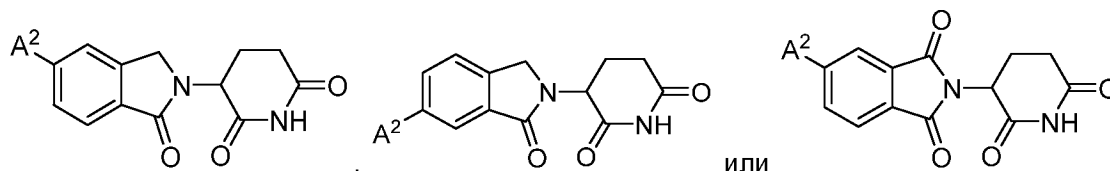
или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру



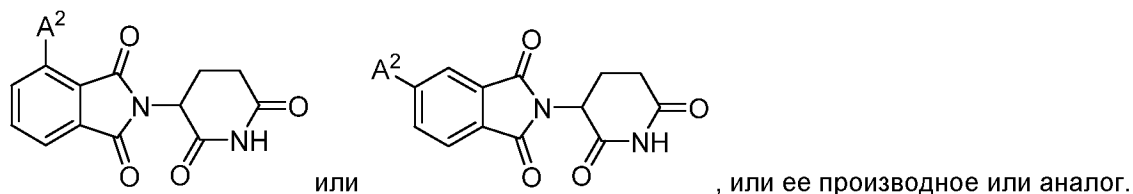


В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру

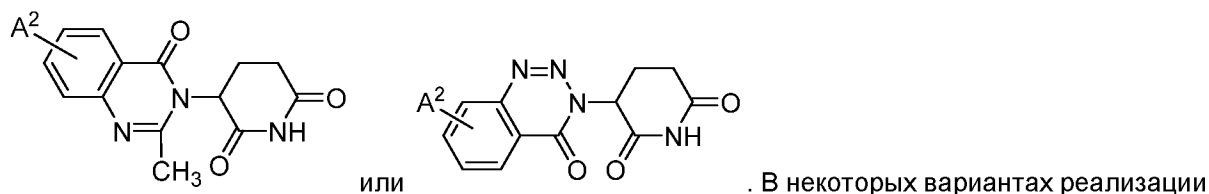


5

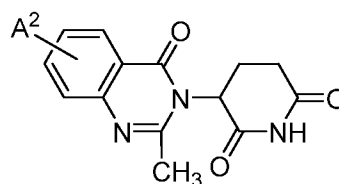
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру



В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру

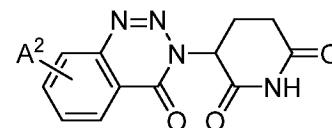


10 деградационный фрагмент содержит структуру



. В некоторых

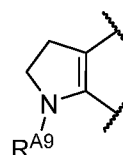
вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру



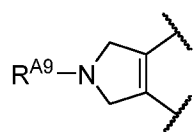
В некоторых вариантах реализации



представляет собой

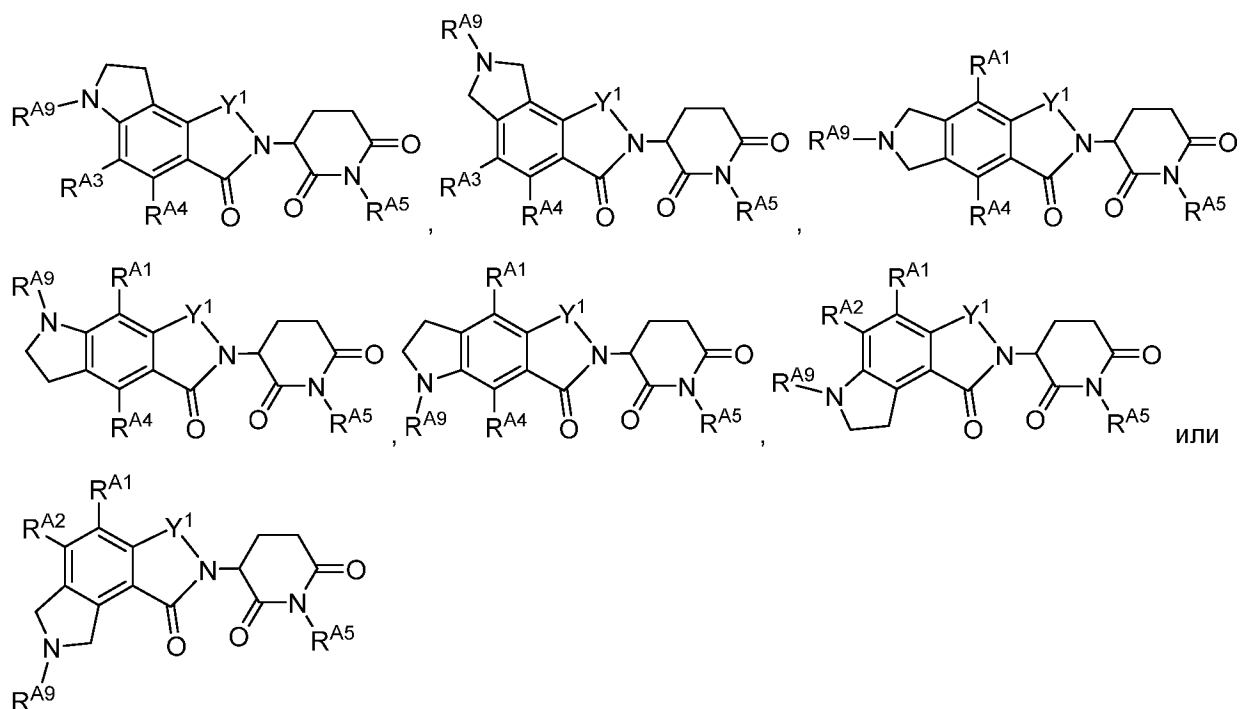


или



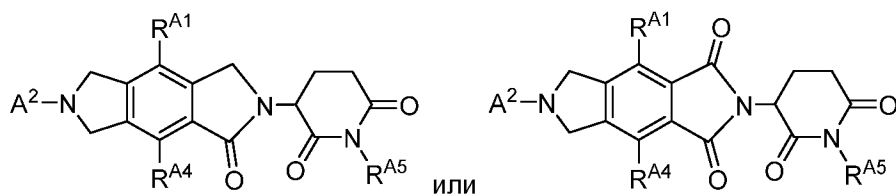
, где R^{A9} представляет собой H, A^2 , необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру

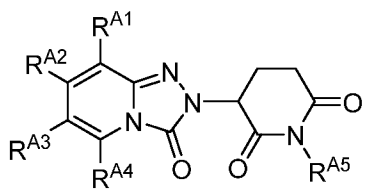


- 5 В некоторых вариантах реализации R^{A9} представляет собой H, A^2 или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации R^{A9} представляет собой H, A^2 или метил. В некоторых вариантах реализации R^{9A} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^{9A} представляет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

- 10 В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру



В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру
формулы В:



- 15 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
20 замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоцикл, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероцикл, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил, необязательно

замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ 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 C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил или C₂-C₉ гетероциклил, любой из которых необязательно замещен группой A², причем один из

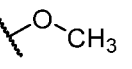
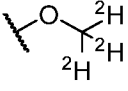
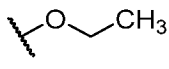
R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A², или  замещен группой A², или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой H, A², галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоциклил, гидроксил, необязательно 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 C₂-C₉ гетероциклил, который необязательно замещен группой A², причем один из R^{A1},

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

В некоторых вариантах реализации каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет

собой H, A², F, , ,  или  ; или R^{A1} и R^{A2}, R^{A2} и R^{A3} или R^{A3} и

R^{A4} вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из них, образуют  ; и  представляет собой необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, который необязательно

замещен группой A², причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A², или  замещен группой A².

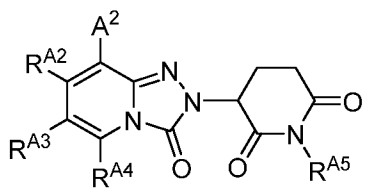
В некоторых вариантах реализации R^{A1} представляет собой A². В некоторых вариантах реализации R^{A2} представляет собой A². В некоторых вариантах реализации R^{A3} представляет собой A². В некоторых вариантах реализации R^{A4} представляет собой A². В некоторых вариантах реализации R^{A5} представляет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

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

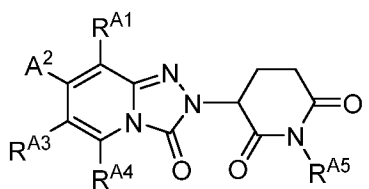
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы B1:

**Формула B1**

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградиационный фрагмент содержит структуру

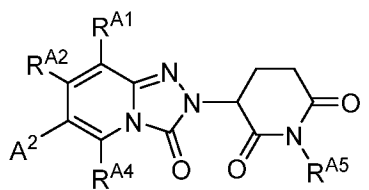
5 **формулы B2:**

**Формула B2**

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградиационный фрагмент содержит структуру

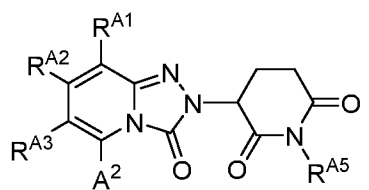
10 **формулы B3:**

**Формула B3**

или ее фармацевтически приемлемую соль.

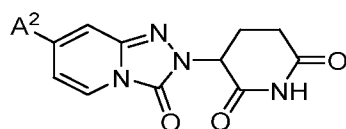
В некоторых вариантах реализации деградиационный фрагмент содержит структуру

15 **формулы B4:**

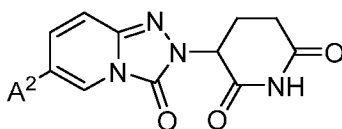
**Формула B4**

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградиационный фрагмент содержит структуру



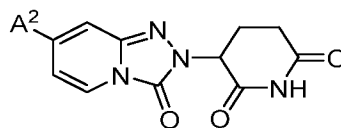
или



. В некоторых вариантах реализации

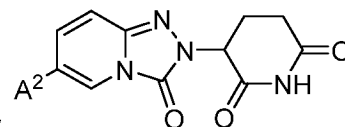
20

деградационный фрагмент содержит структуру



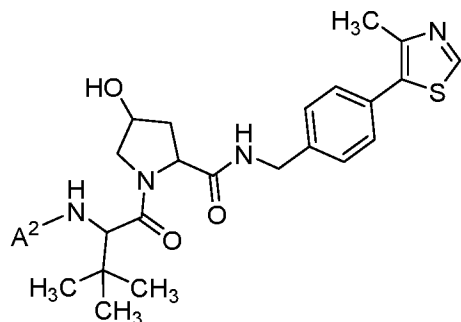
. В некоторых

вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру



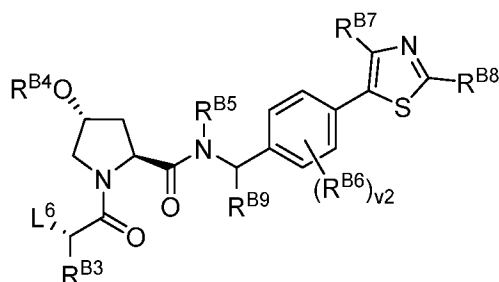
В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий убиквитинлигазу, включает лиганд фон Гиппеля-Линдау.

5 В некоторых вариантах реализации лиганд фон Гиппеля-Линдау содержит структуру



, где A² представляет собой связь между деградационным фрагментом и линкером, или ее производное или аналог.

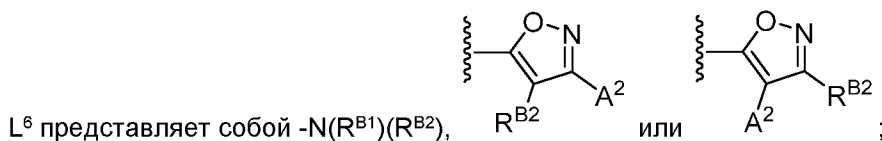
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы С:



10

Формула С

где



L⁶ представляет собой -N(R^{B1})(R^{B2}),

или

R^{B1} представляет собой H, A², необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил;

15

R^{B2} представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил;

R^{B3} представляет собой A², необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил C₃-C₁₀ карбоцикл или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил C₆-C₁₀ арил;

20

R^{B4} представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно

замещенный C₁-C₆ алкил C₃-C₁₀ карбоциклил или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил C₆-C₁₀ арил;

R^{B5} представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил;

5 v₂ равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{B6} независимо представляет собой A², галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, 10 необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, гидроксид, тиол или необязательно замещенную аминогруппу;

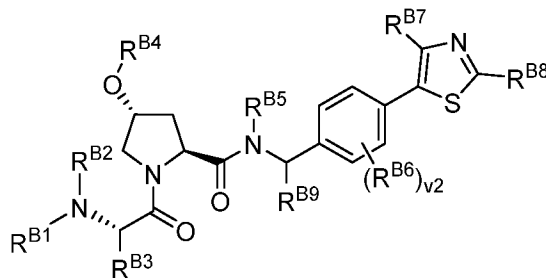
каждый из R^{B7} и R^{B8} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил;

R^{B9} представляет собой H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил; и

15 A² представляет собой связь между деградационным фрагментом и линкером; причем один и только один из R^{B1}, R^{B3} и R^{B6} представляет собой A².

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент имеет структуру **формулы**

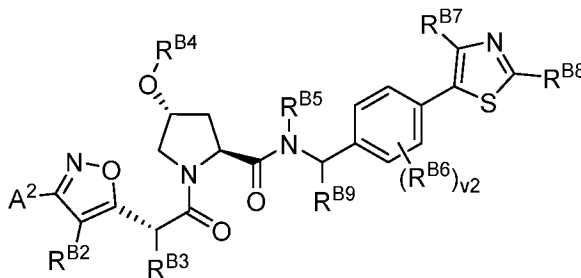
C1:



Формула C1.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент имеет структуру **формулы**

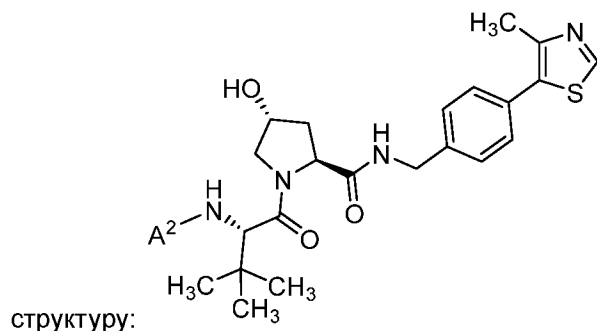
C2:



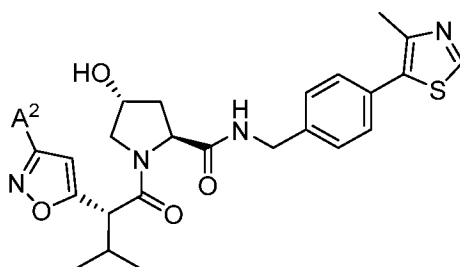
Формула C2.

25 В некоторых вариантах реализации R^{B9} представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах реализации R^{B9} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^{B9} связан с (S)-стереогенным центром. В некоторых вариантах реализации R^{B9} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент имеет следующую

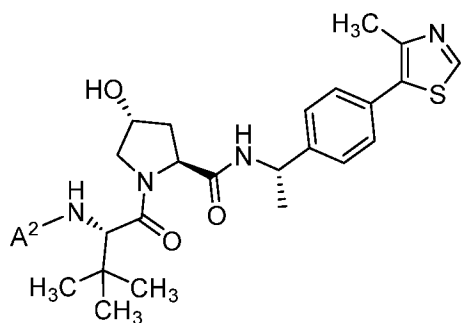


В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент имеет следующую структуру:



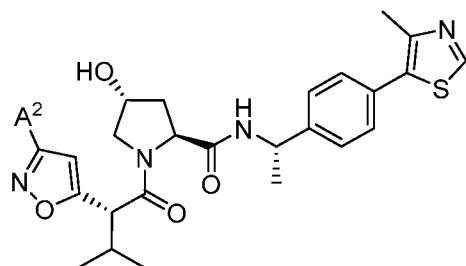
5

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент имеет следующую структуру:

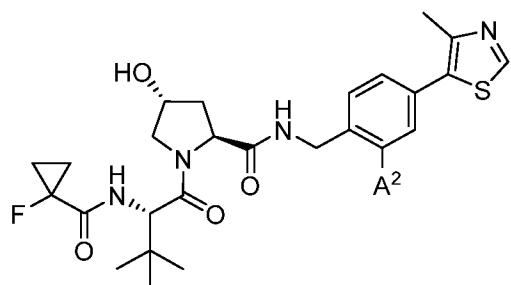


В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент имеет следующую структуру:

10



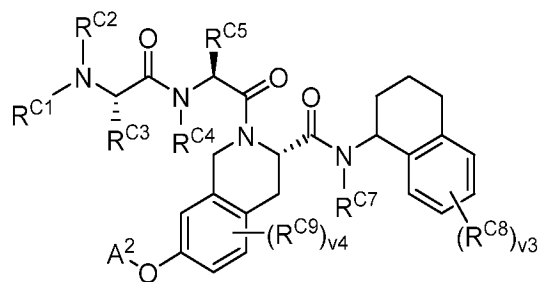
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент представляет собой



В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру

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

D:



Формула D,

где

A² представляет собой связь между В и линкером;

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

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

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

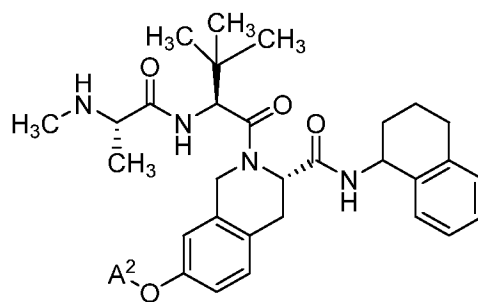
v₃ равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{C8} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, гидроксильная группа, тиол или необязательно замещенную аминогруппу;

v₄ равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

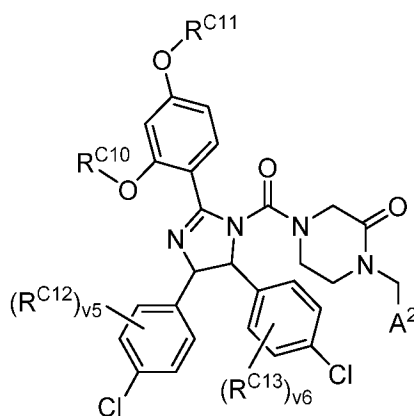
каждый R^{C9} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, гидроксильная группа, тиол или необязательно замещенную аминогруппу, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру



или ее производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы E:



Формула E,

где

A² представляет собой связь между B и линкером;

каждый из R^{C10} и R^{C11} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C₁-C₆

10 алкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил C₃-C₁₀ карбоцикл или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил C₆-C₁₀ арил;

v₅ равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{C12} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C₁-C₆

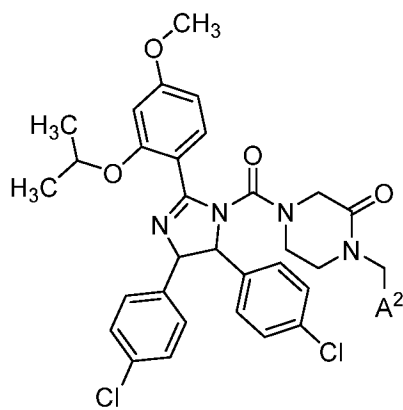
15 алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, гидрокс, тиол или необязательно замещенную аминогруппу;

20 v₆ равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^{C13} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C₁-C₆

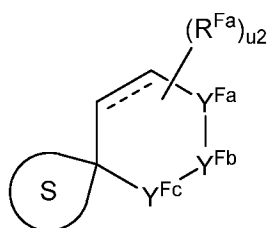
алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, гидрокс, тиол или необязательно замещенную аминогруппу, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру



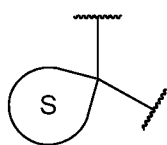
или ее производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации деградиционный фрагмент содержит структуру формулы FA:

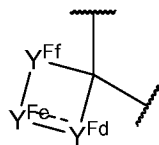


Формула FA,

где



представляет собой



или бициклический фрагмент, который

замещен группой A² 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;

A² представляет собой связь между деструктором и линкером;

Y^{Fa} представляет собой CR^{Fb}R^{Fc}, C=O, C=S, C=CH₂, SO₂, S(O), P(O)Оалкил, P(O)Nалкил, P(O)N(алкил)₂, P(O)алкил, P(O)ОН, P(O)NH₂;

Y^{Fb} представляет собой NH, NR^{FF1}, CH₂, CHR^{FF1}, C(R^{FF1})₂, O или S;

Y^{Fc} представляет собой CR^{Fd}R^{Fe}, C=O, C=S, C=CH₂, SO₂, S(O), P(O)Оалкил, P(O)Nалкил, P(O)N(алкил)₂, P(O)алкил, P(O)ОН, P(O)NH₂;

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, амина, —Nалкил или —Налкил₂;

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 $S(O)$;

5 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;

10 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;

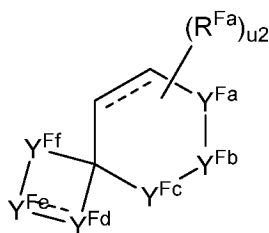
15 каждый R^{FF1} независимо представляет собой H , алкил, алкенил, алкинил, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, карбоцикл, галоген, гидроксил, amino, циано, алкокси, арил, гетероарил, гетероцикл, алкиламино, алкилгидроксил или галогеналкил;

каждый R^{FF2} независимо представляет собой алкил, алкен, алкин, галоген, гидроксил, алкокси, азид, amino, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ (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, 20 $-N$ (алкил) SO_2 алкил, $-NHSO_2$ арил, $-N$ (алкил) SO_2 алкил, $-NHSO_2$ алкенил, $-N$ (алкил) SO_2 алкенил, $-NHSO_2$ алкинил, $-N$ (алкил) SO_2 алкинил, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, гетероарил, гетероциклическую группу, карбоциклическую группу, циано, нитро, нитрозо, $-SH$, $-Sal$ кил или галогеналкил; и

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

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

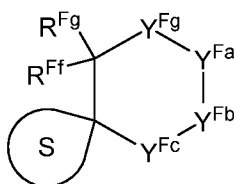
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы FA1:



Формула FA1,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

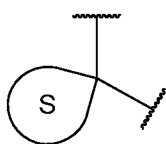
В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы FB:



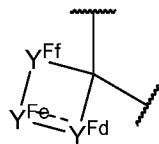
Формула FB,

5

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;

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

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

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

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

20 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;

25 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;

30 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, 35 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;

5 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 10 группу, гетероалифатическую группу, карбоцикл, галоген, гидроксил, amino, циано, алкокси, арил, гетероарил, гетероцикл, алкиламино, алкилгидроксил или галогеналкил;

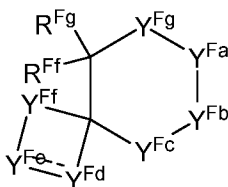
каждый R^{FF2} независимо представляет собой алкил, алкен, алкин, галоген, гидроксил, алкокси, азид, amino, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ (алифатическая группа, включая алкил), $-C(O)O$ (алифатическая группа, включая алкил), $-NH$ (алифатическая группа, включая алкил), 15 N (алифатическая группа, включая алкил)(алифатическая группа, включая алкил), $-NHSO_2$ алкил, $-N$ (алкил) SO_2 алкил, $-NHSO_2$ арил, $-N$ (алкил) SO_2 арил, $-NHSO_2$ алкенил, $-N$ (алкил) SO_2 алкенил, $-NHSO_2$ алкинил, $-N$ (алкил) SO_2 алкинил, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, гетероарил, гетероциклическую группу, карбоциклическую группу, циано, нитро, нитрозо, $-SH$, $-Sal$ кил или галогеналкил; и

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

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 деградационный фрагмент содержит структуру

25 **формулы FB1:**



Формула FB1,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру

30 **формулы F1:**

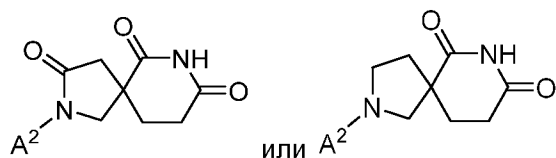


Формула F1,

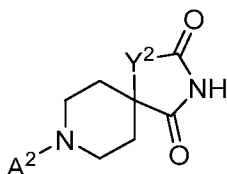
где A^2 представляет собой связь между деструктором и линкером, и R^{F1} отсутствует или представляет собой O, или его фармацевтически приемлемая соль.

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

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру



В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы F2:

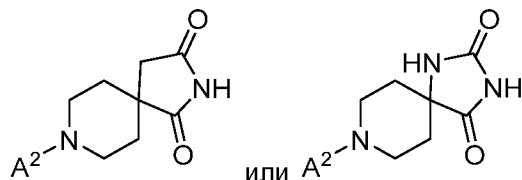


Формула F2,

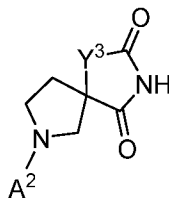
где A² представляет собой связь между деструктором и линкером, и Y² представляет собой CH₂ или NH, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации Y² представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации Y² представляет собой CH₂.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру



В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру формулы G:

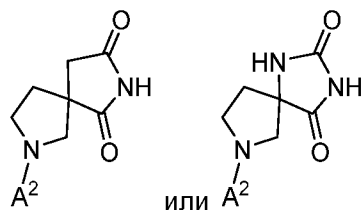


Формула G,

где A² представляет собой связь между деструктором и линкером, и Y³ представляет собой CH₂ или NH, или его фармацевтически приемлемая соль.

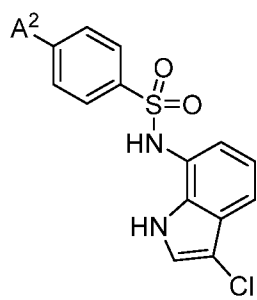
В некоторых вариантах реализации Y³ представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации Y³ представляет собой CH₂.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру



Деградационный фрагмент может также включать структуры, представленные, например, в WO2017/197036; WO2019/204354, WO2019/236483, WO2020/010177; и WO2020/010227, структуры из которых включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации деградационный фрагмент содержит структуру



где A² представляет собой связь между деградационным фрагментом и линкером, или представляет собой ее производное или аналог.

В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет структуру любого из соединений 1-75 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет структуру любого из соединений 76-104 в таблице 2 или его фармацевтически приемлемой соли.

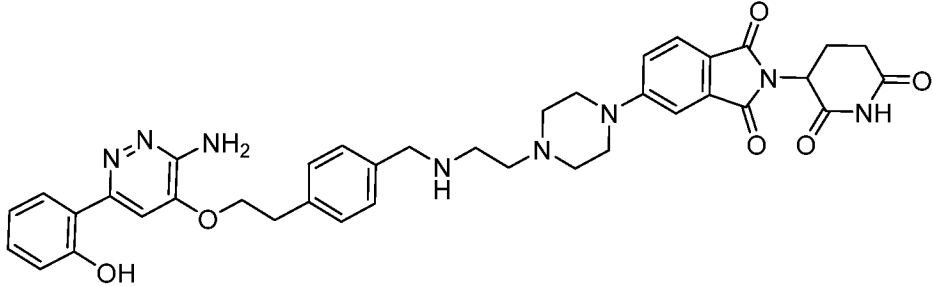
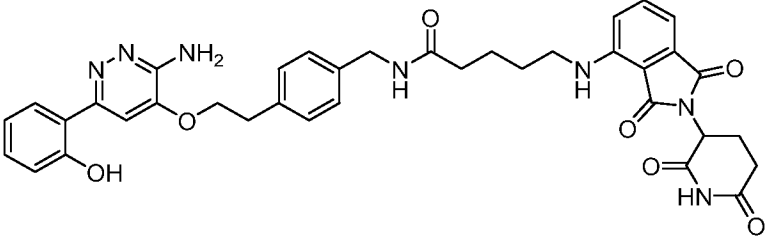
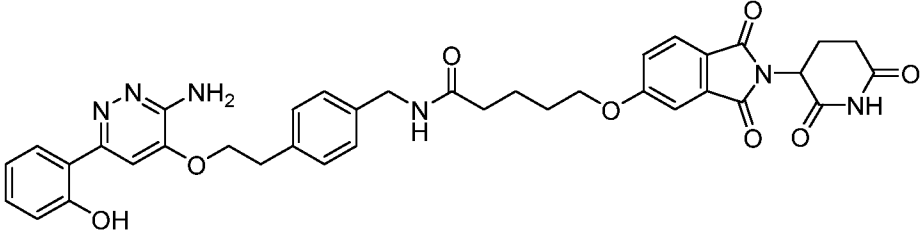
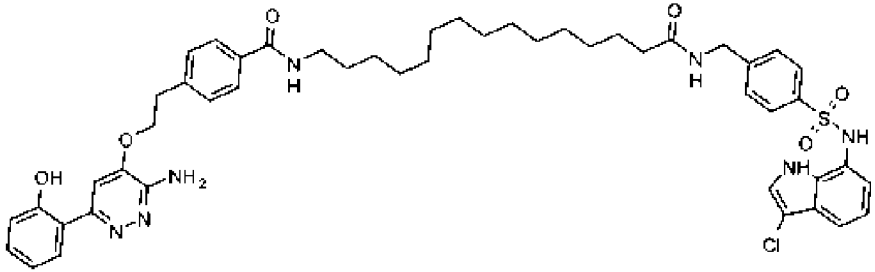
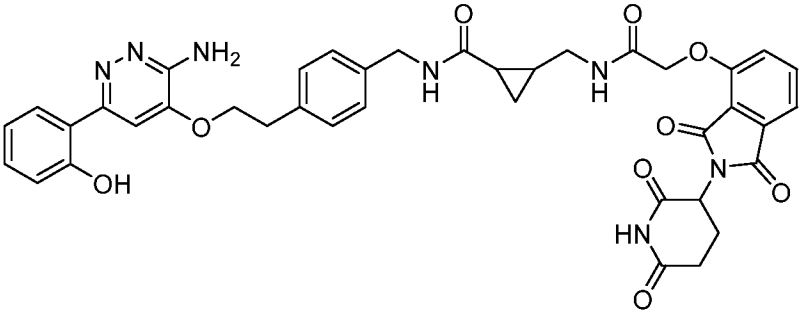
В одном аспекте данного изобретения предложено соединение, имеющее структуру любого из соединений 1-75 в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

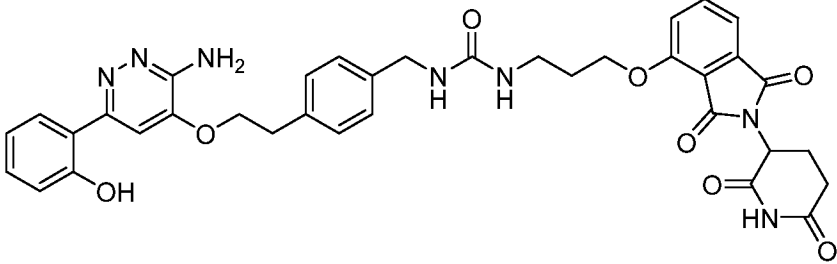
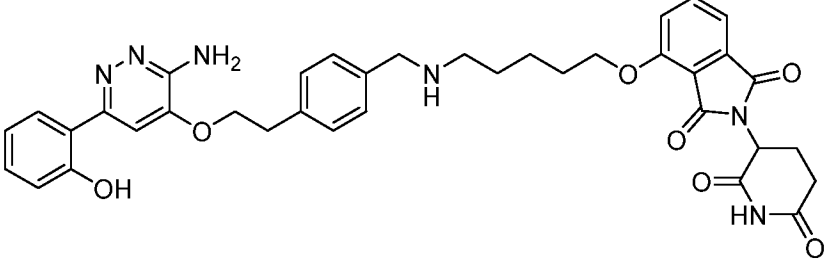
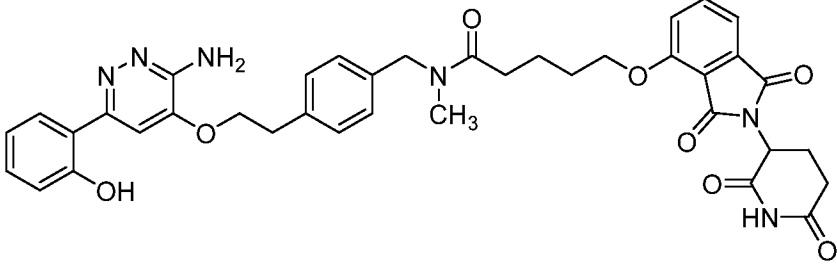
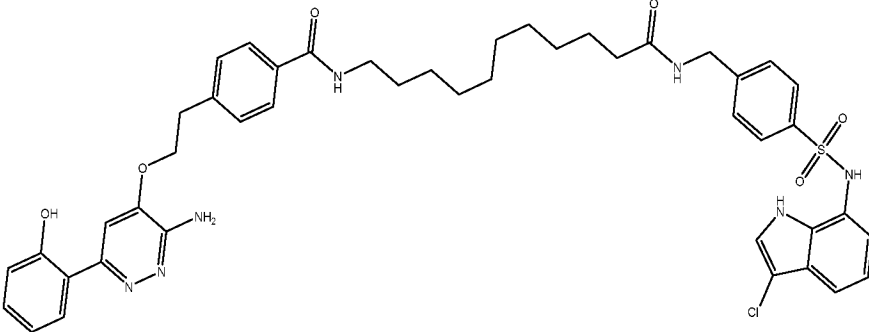
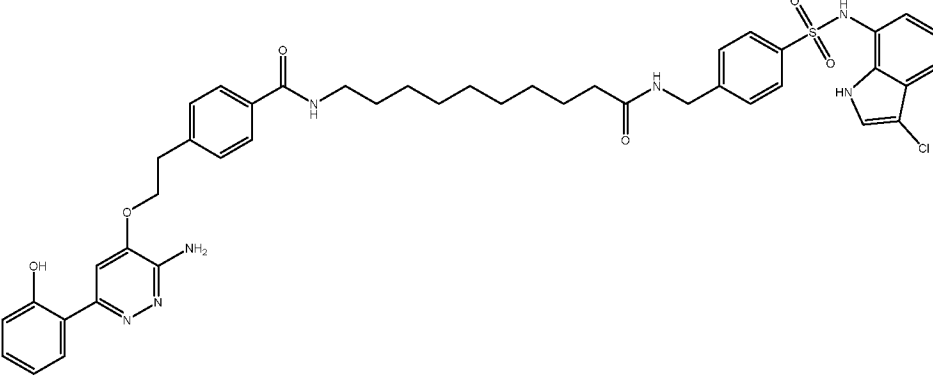
В одном аспекте данного изобретения предложено соединение, имеющее структуру любого из соединений 105-272 в таблице 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

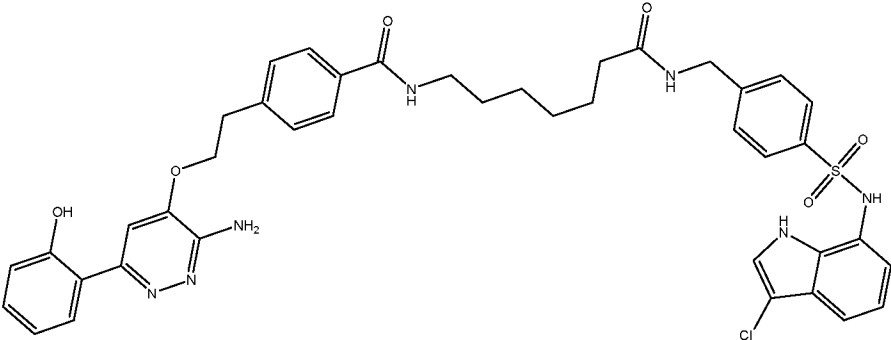
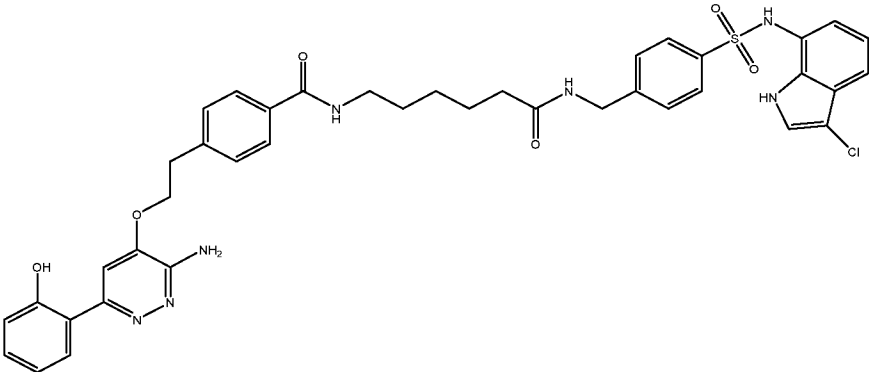
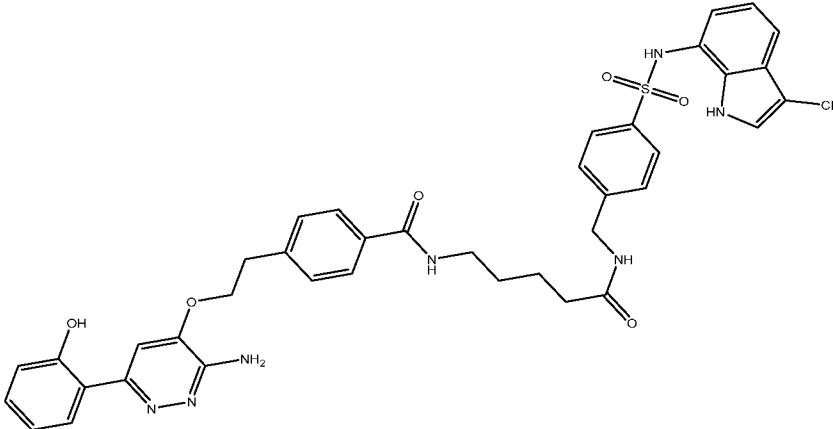
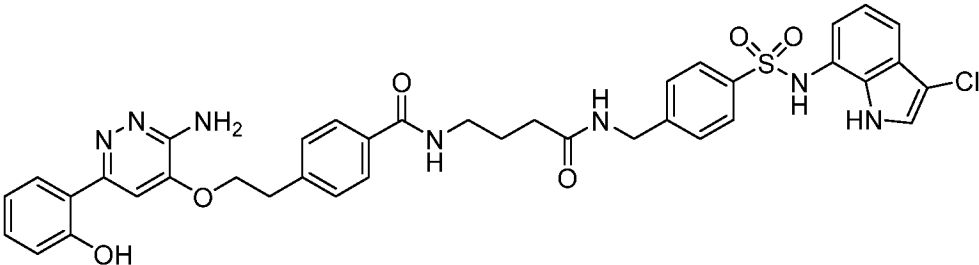
В другом аспекте данного изобретения предложено соединение, имеющее структуру любого из соединений 76-104 в таблице 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

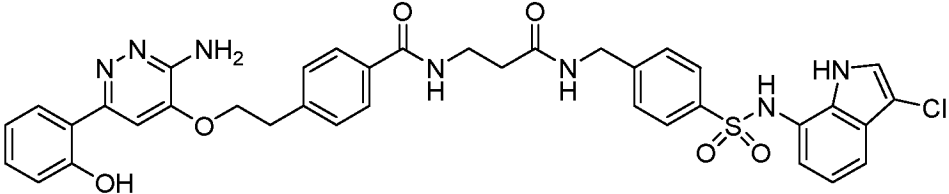
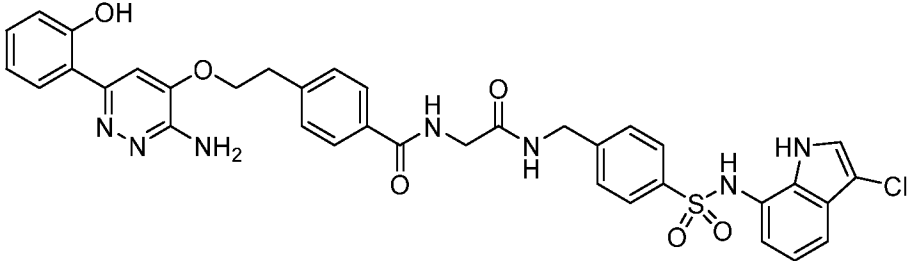
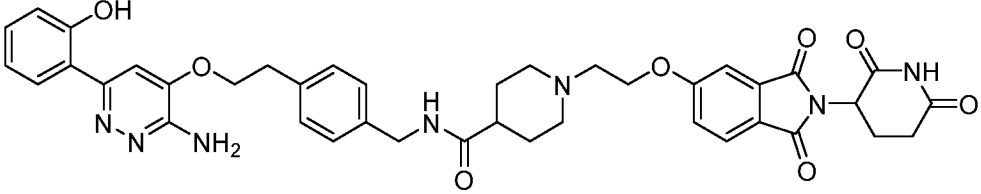
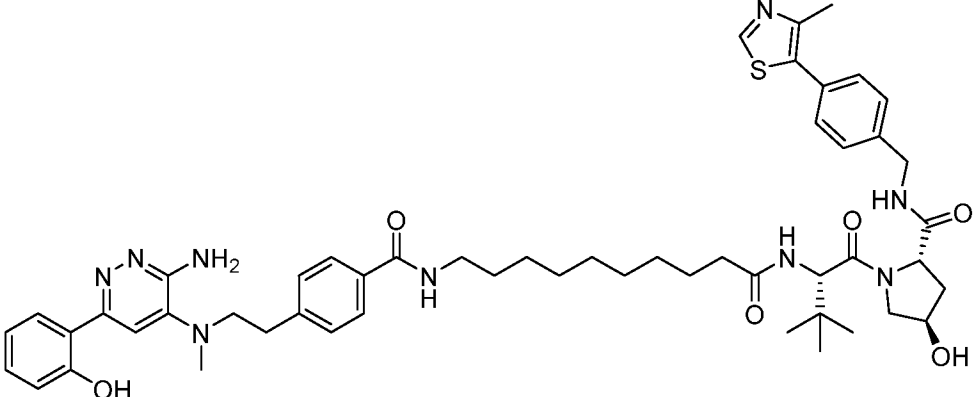
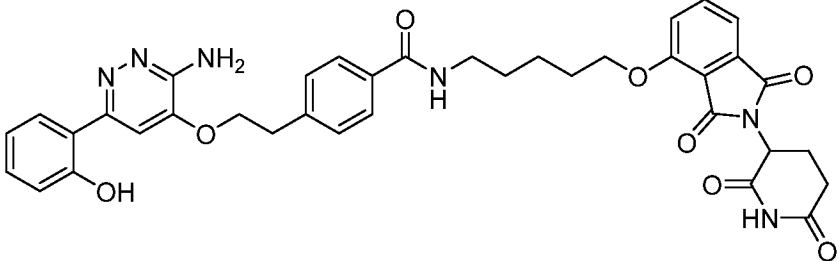
Таблица 1. Соединения по данному изобретению

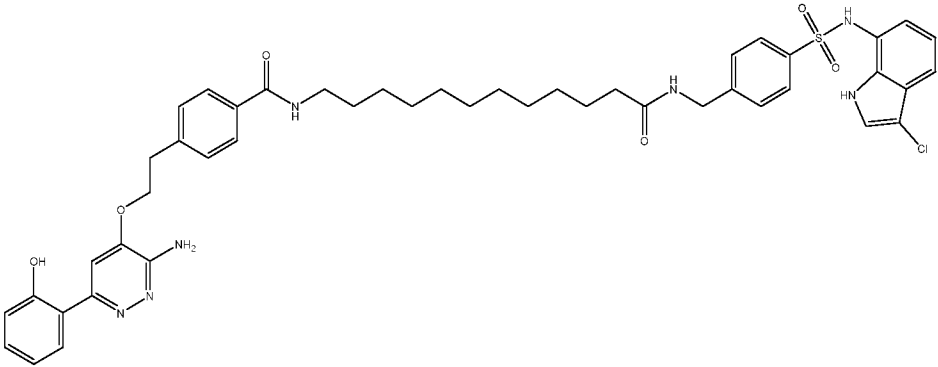
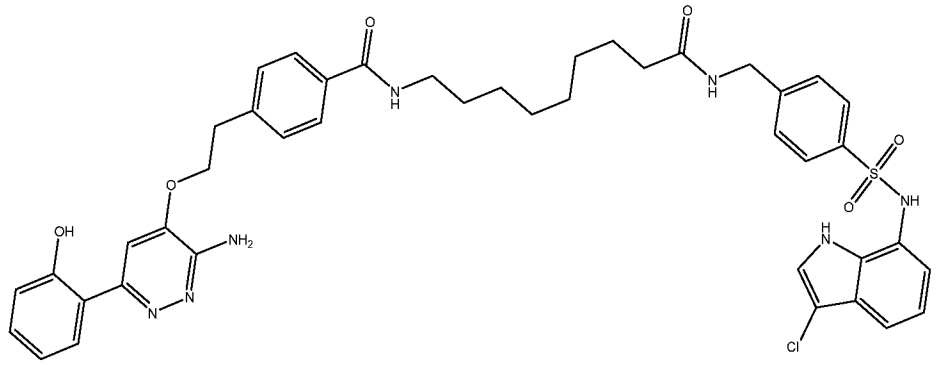
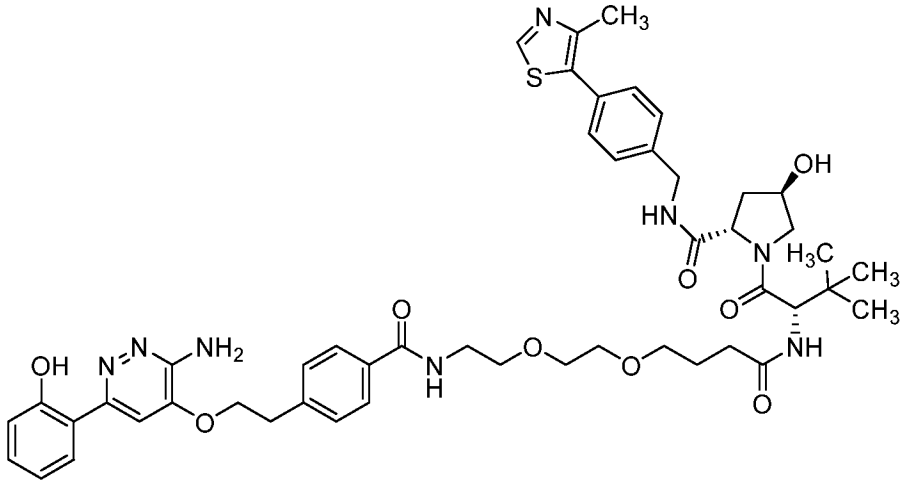
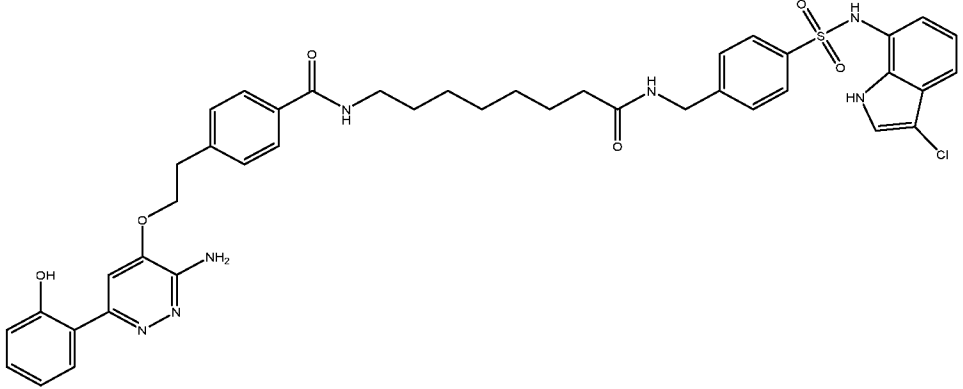
№ соединения	Структура
1	
2	

№ соединения	Структура
3	
4	
5	
6	
7	

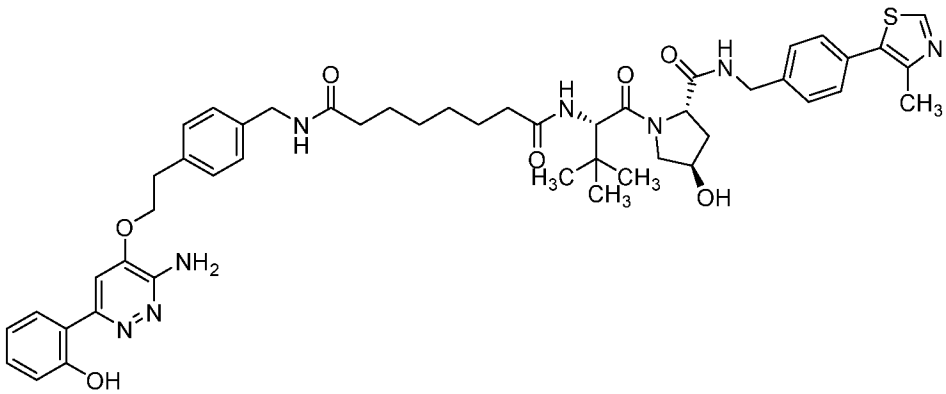
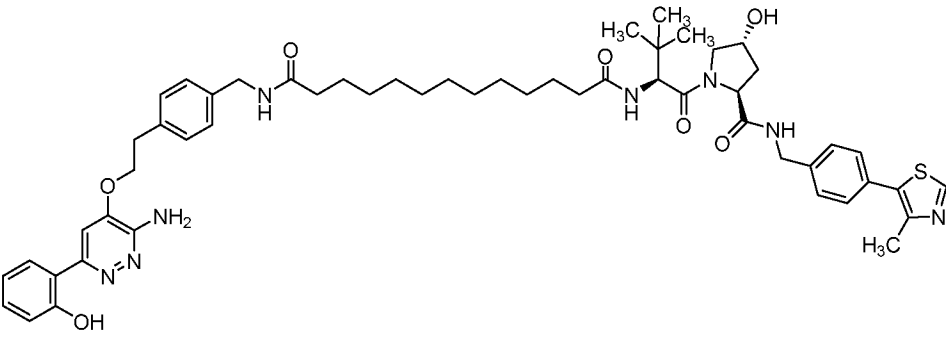
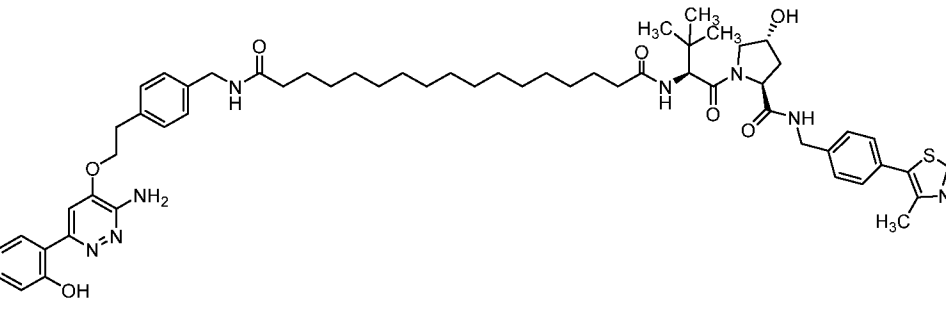
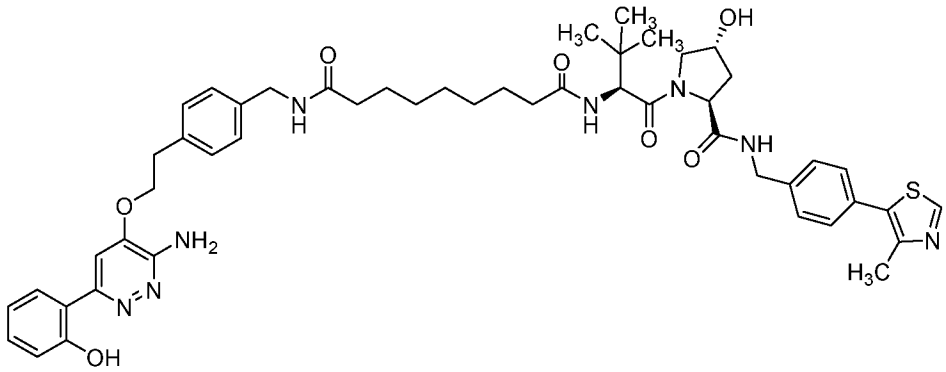
№ соединения	Структура
8	
9	
10	
11	
12	

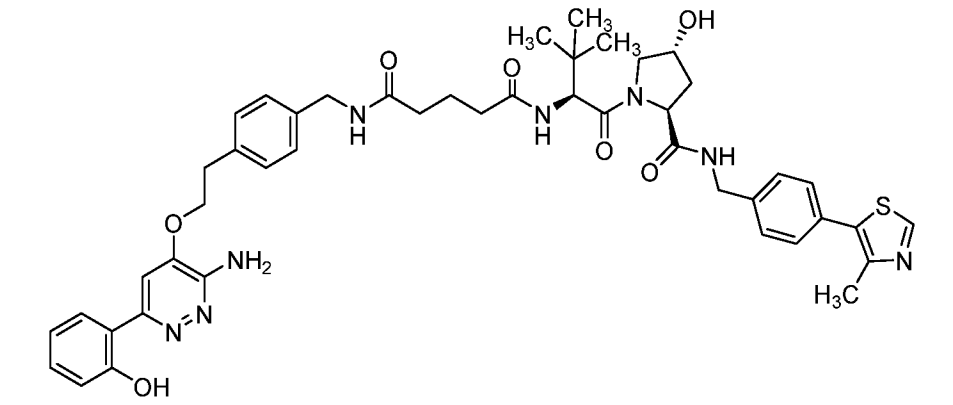
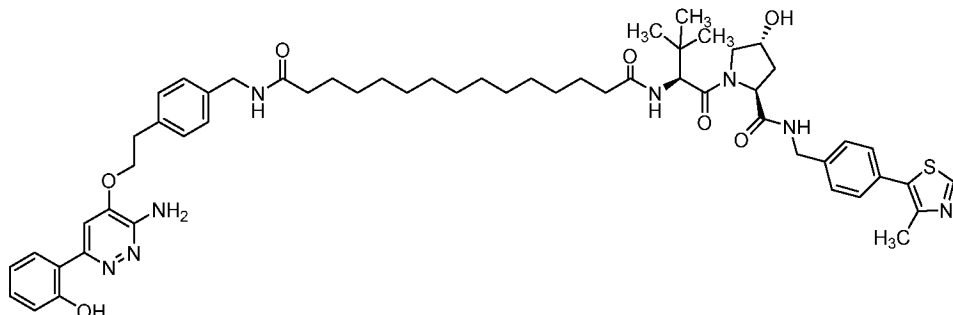
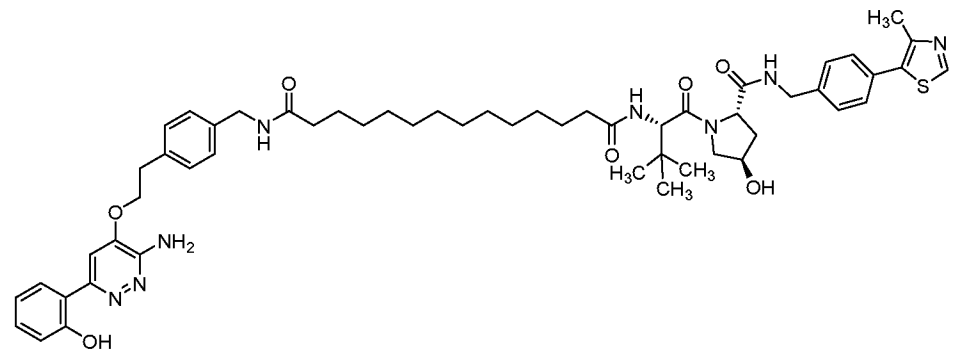
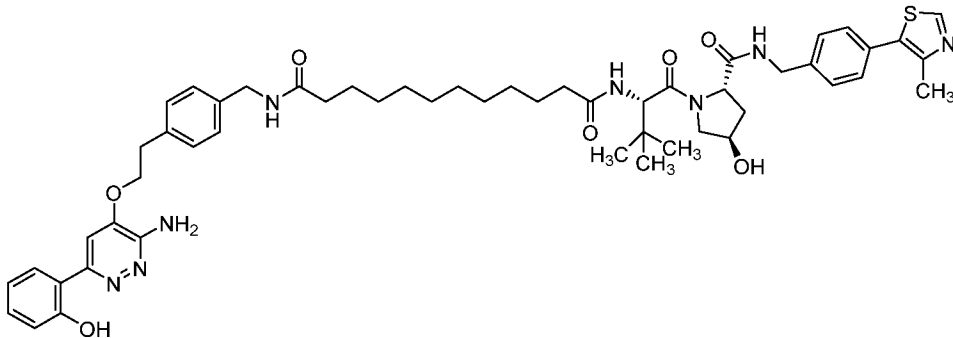
№ соединения	Структура
13	
14	
15	
16	

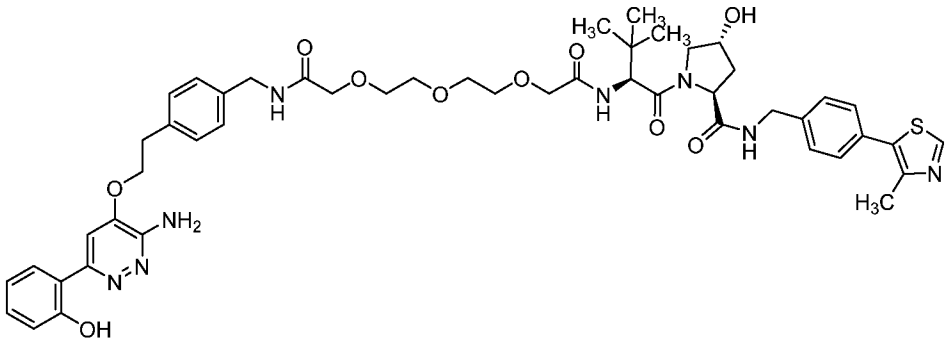
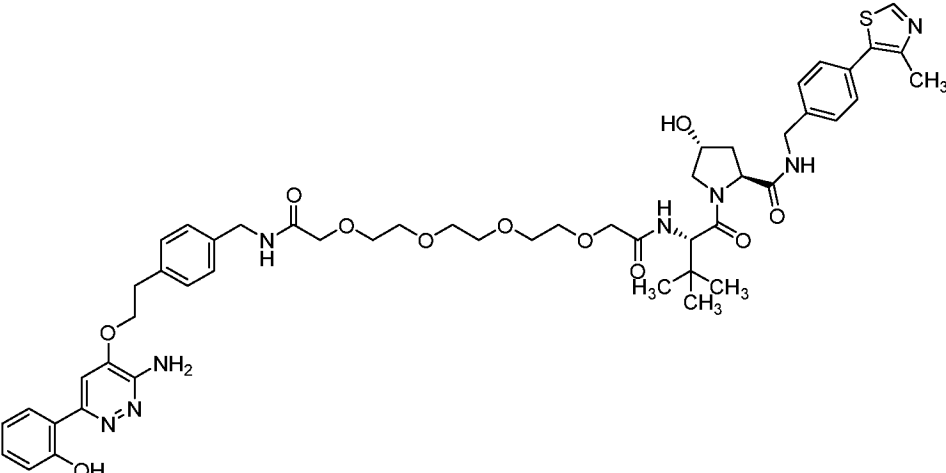
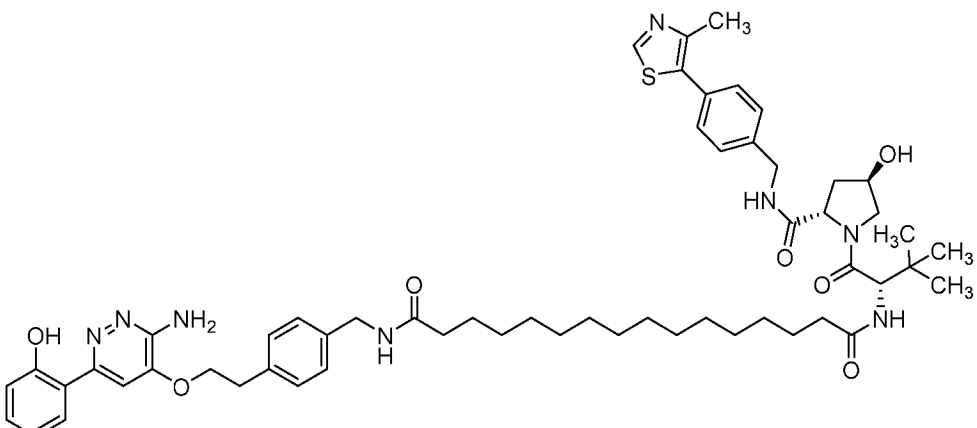
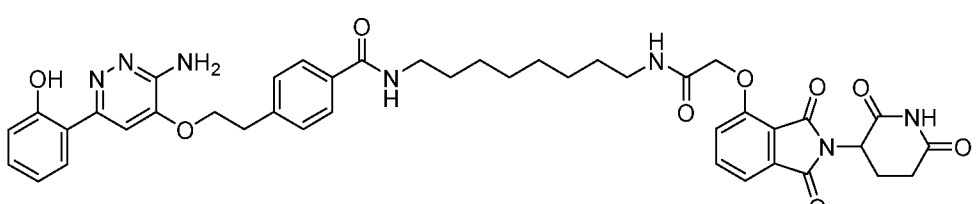
№ соединения	Структура
17	
18	
19	
20	
21	

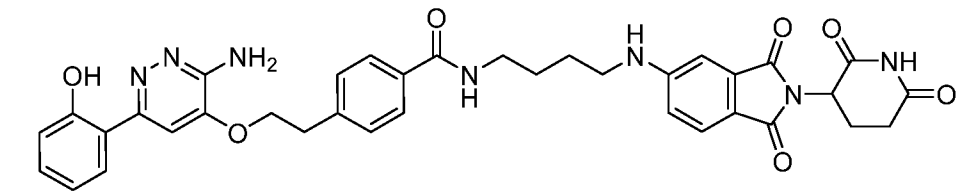
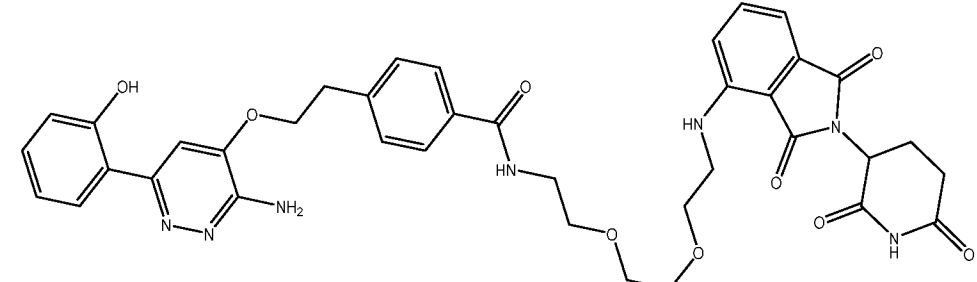
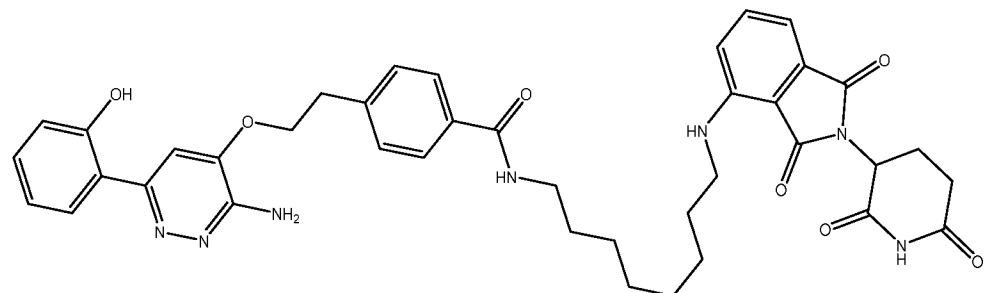
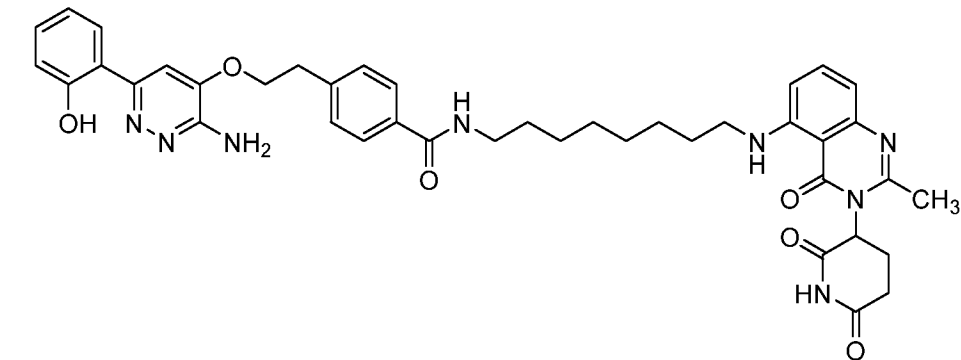
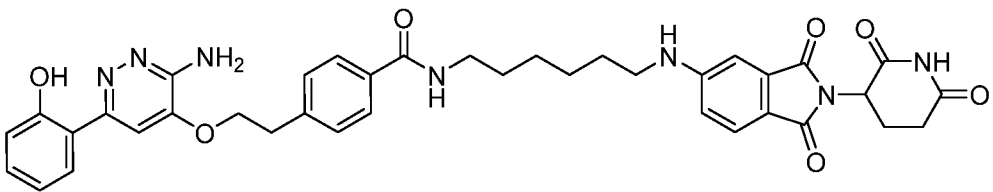
№ соединения	Структура
22	
23	
24	
25	

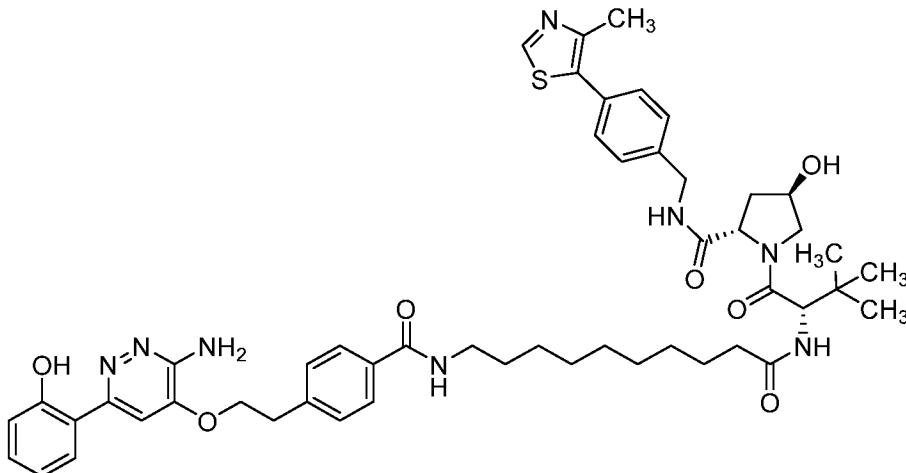
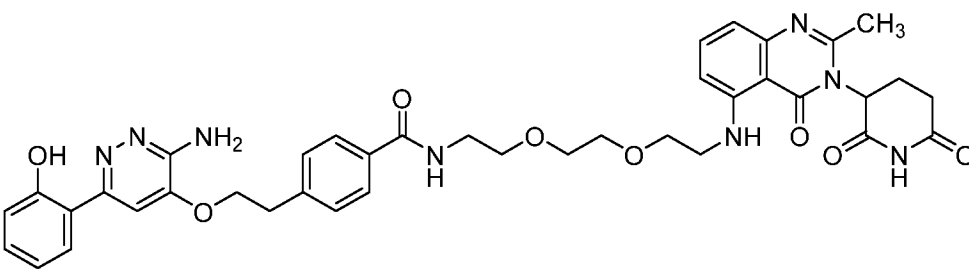
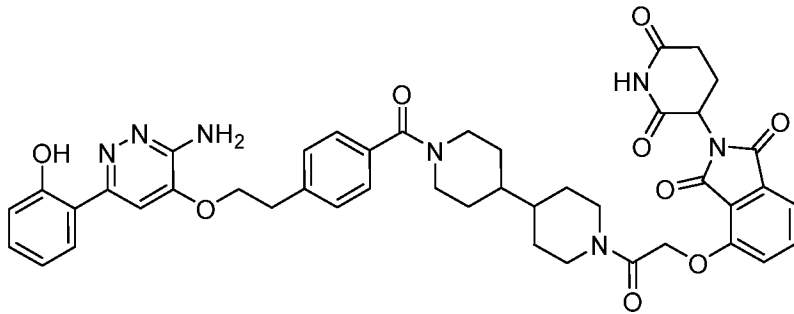
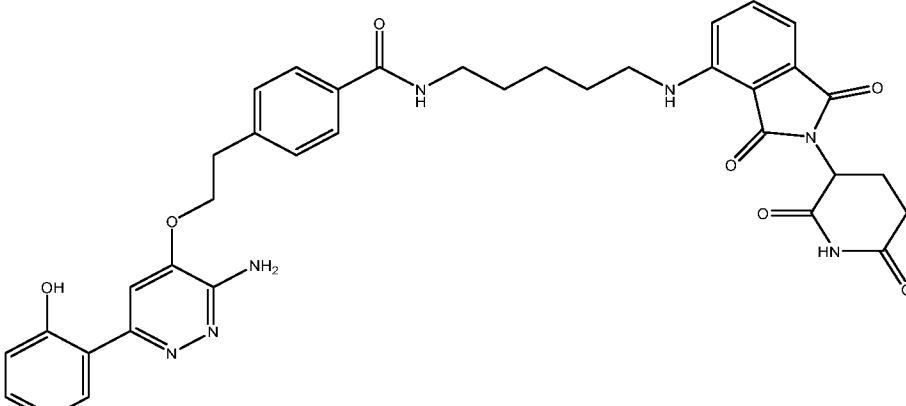
№ соединения	Структура
26	
27	
28	
29	

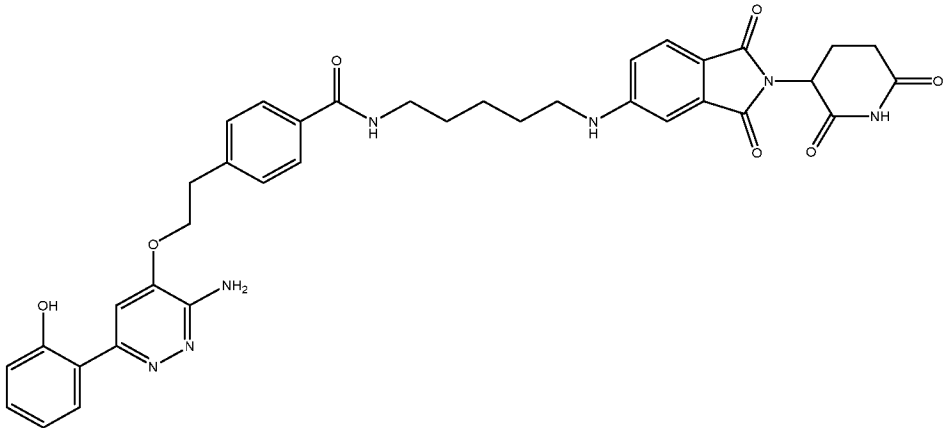
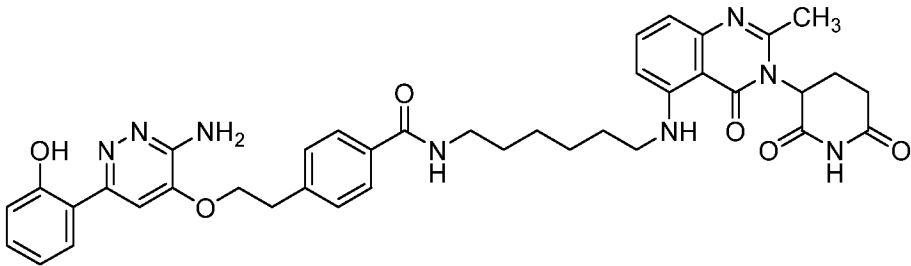
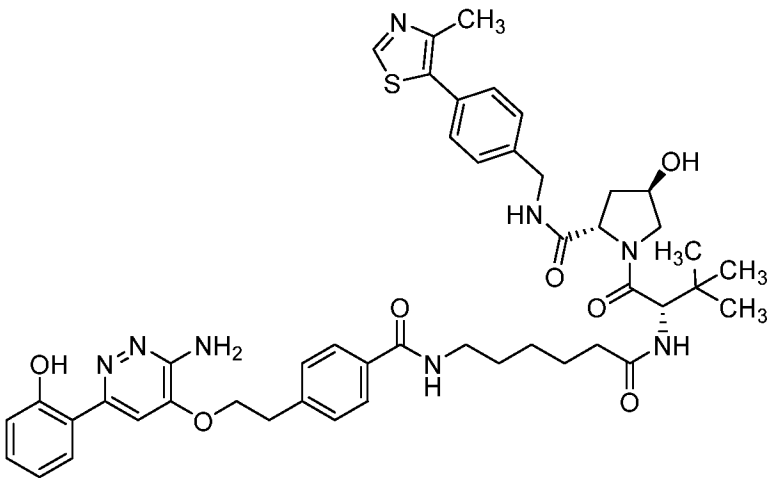
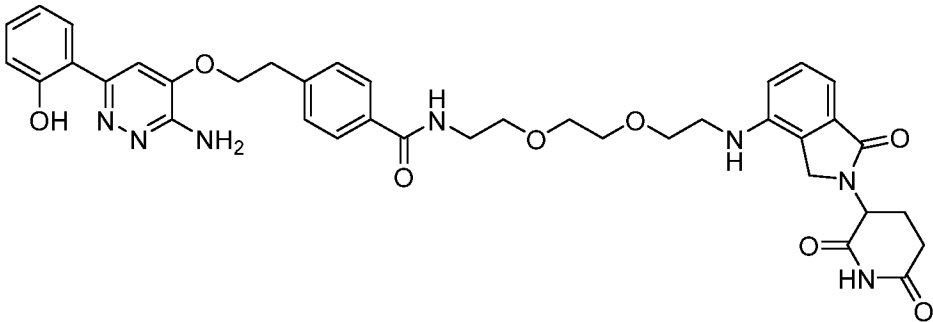
№ соединения	Структура
30	
31	
32	
33	

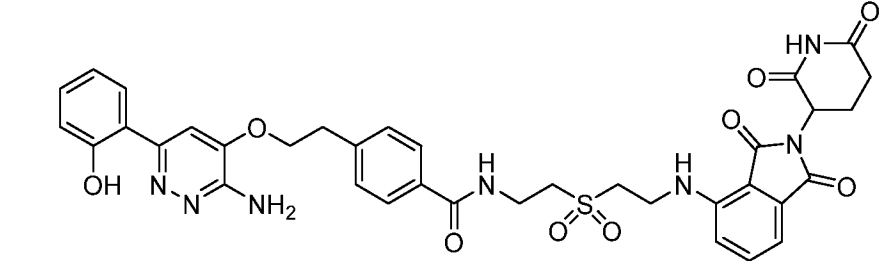
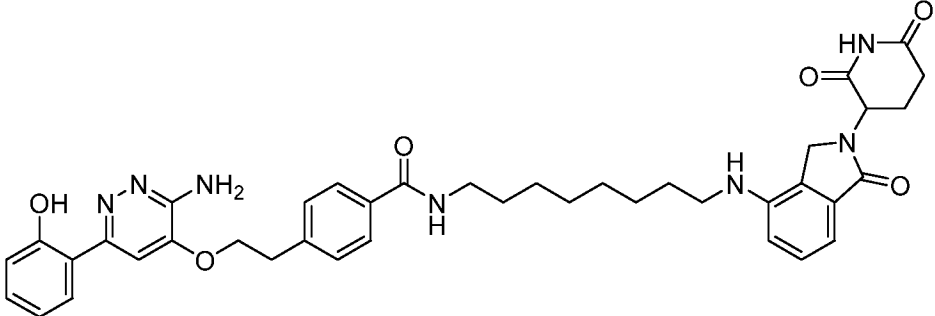
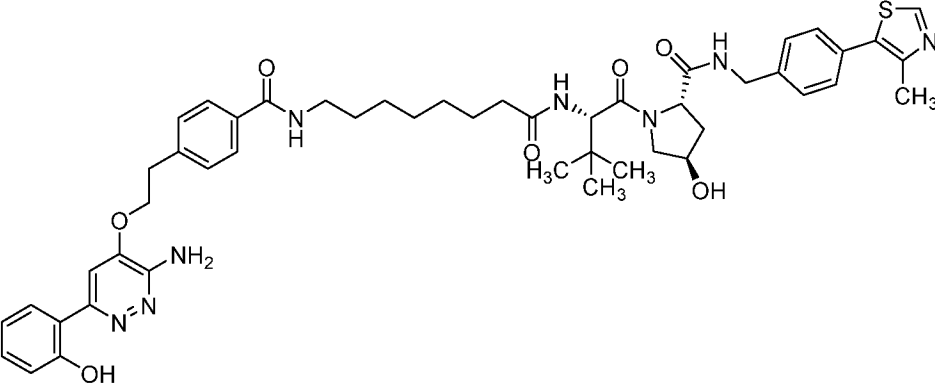
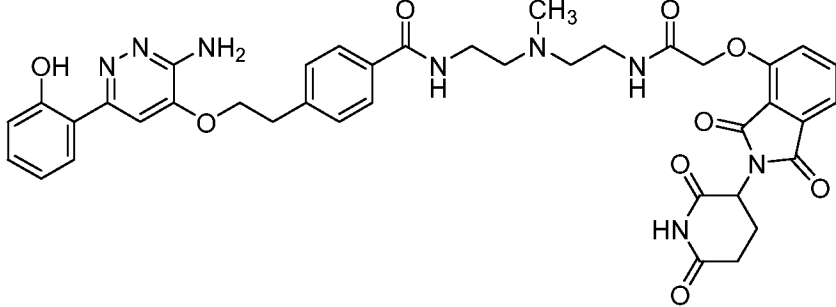
№ соединения	Структура
34	
35	
36	
37	

№ соединения	Структура
38	
39	
40	
41	

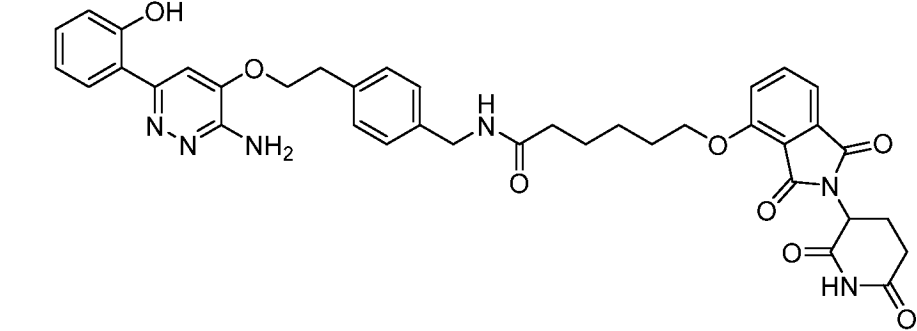
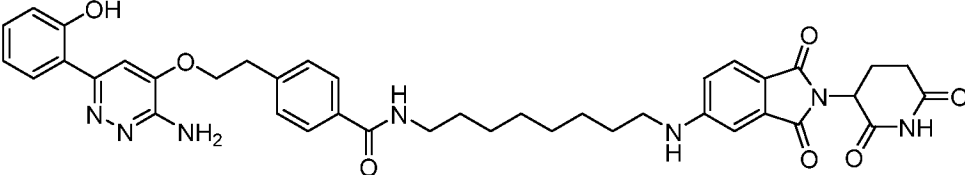
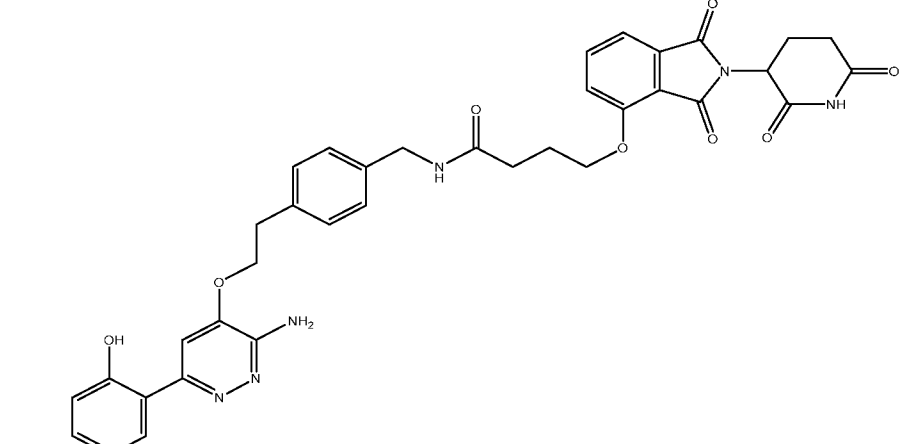
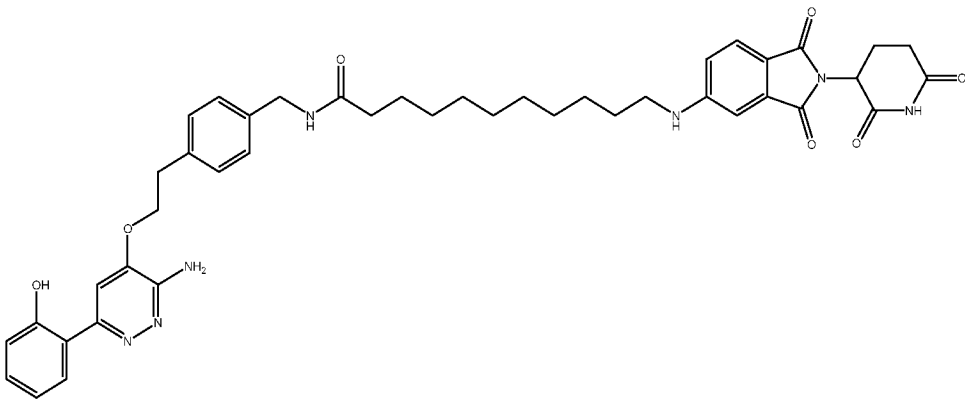
№ соединения	Структура
42	
43	
44	
45	
46	

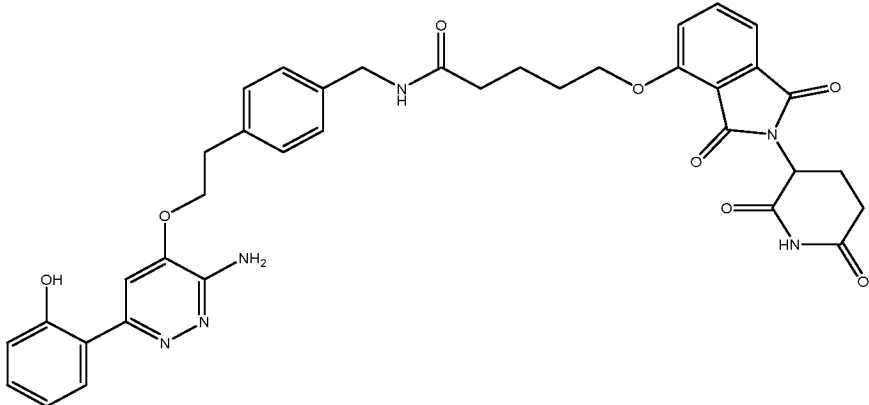
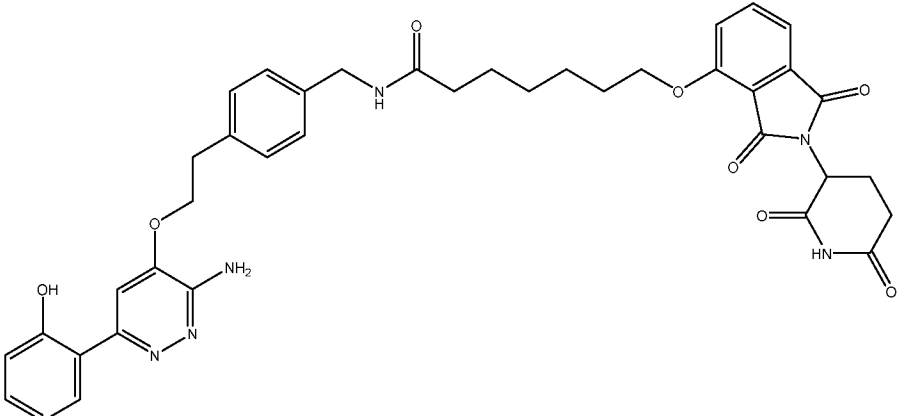
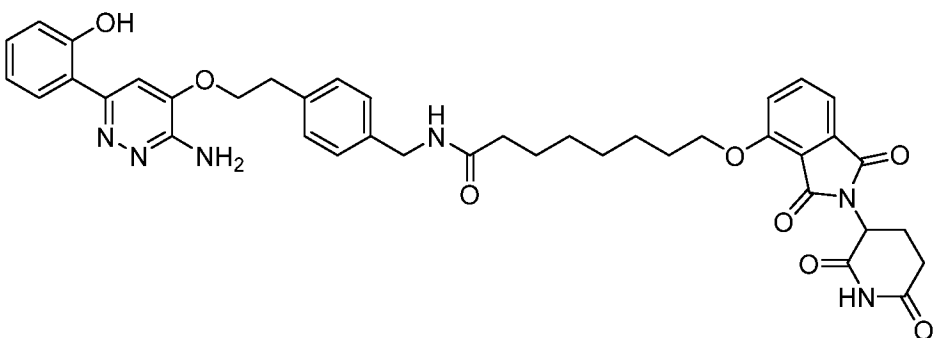
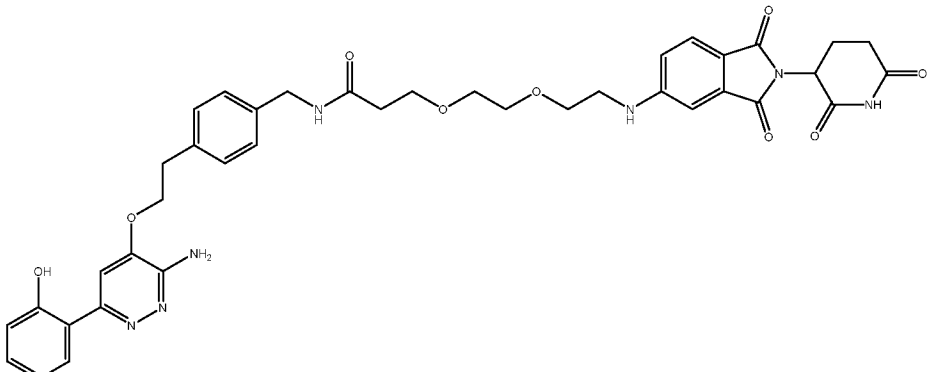
№ соединения	Структура
47	
48	
49	
50	

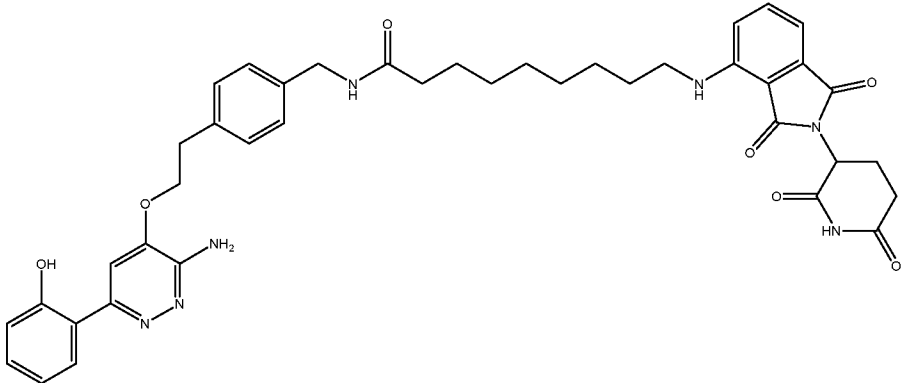
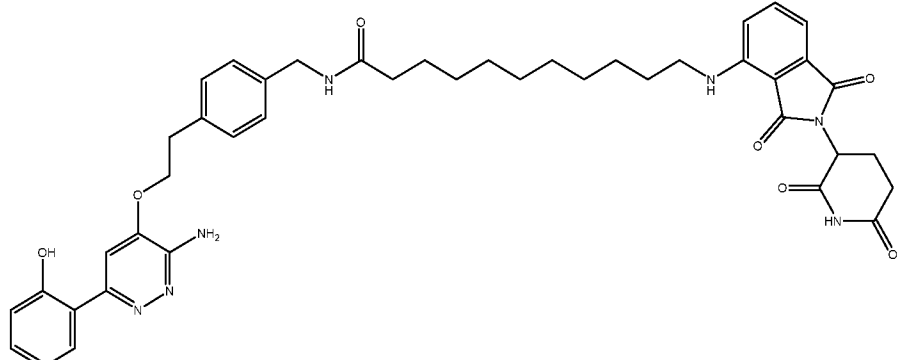
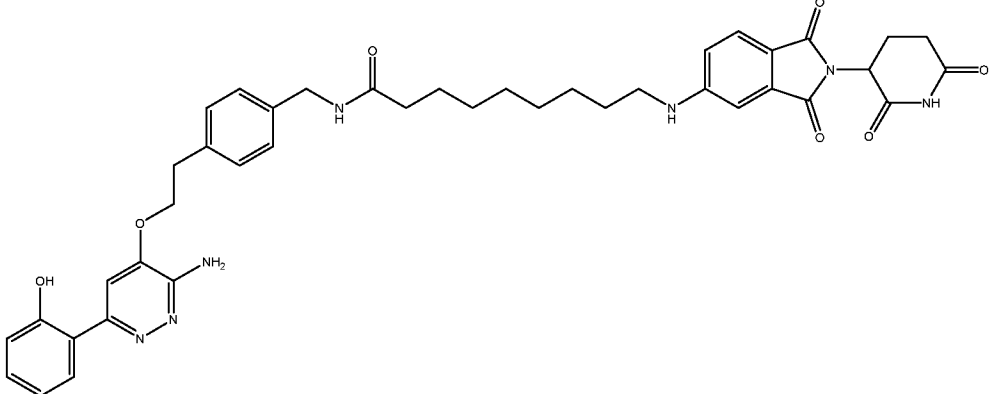
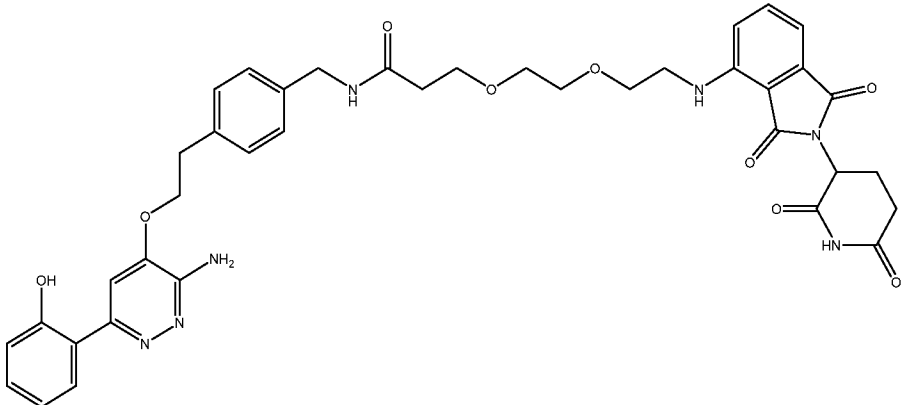
№ соединения	Структура
51	
52	
53	
54	

№ соединения	Структура
55	
56	
57	
58	

№ соединения	Структура
59	
60	
61	
62	

№ соединения	Структура
63	
64	
65	
66	

№ соединения	Структура
67	
68	
69	
70	

№ соединения	Структура
71	
72	
73	
74	

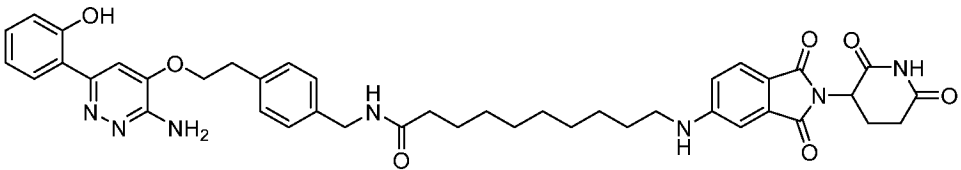
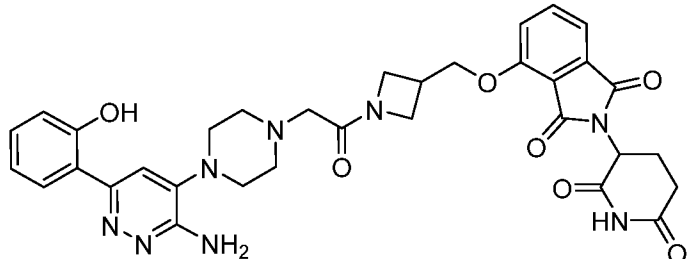
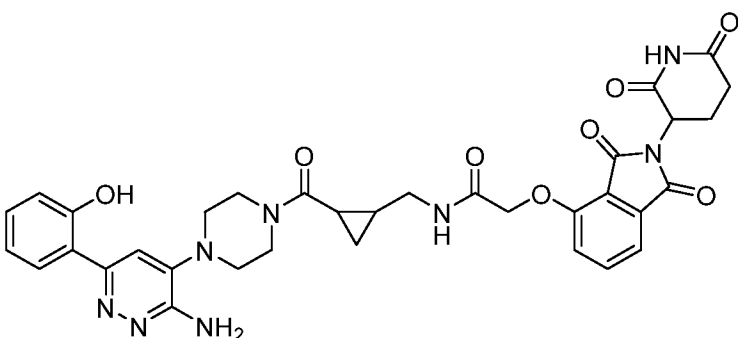
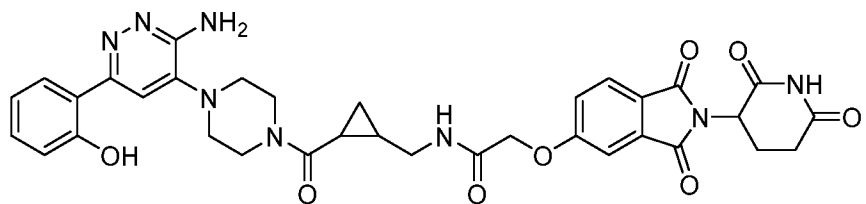
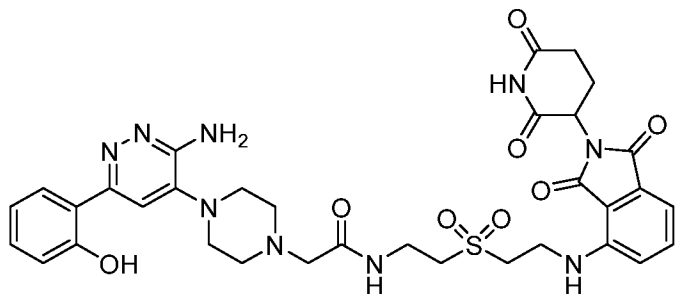
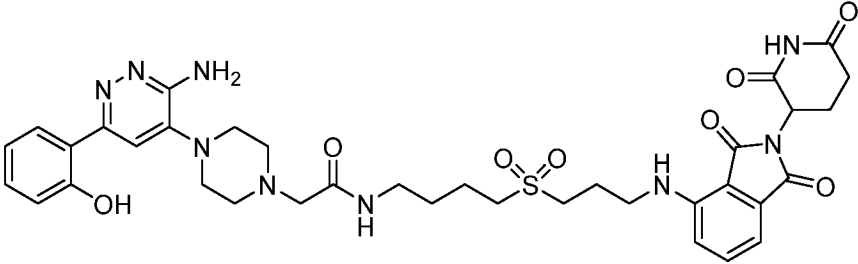
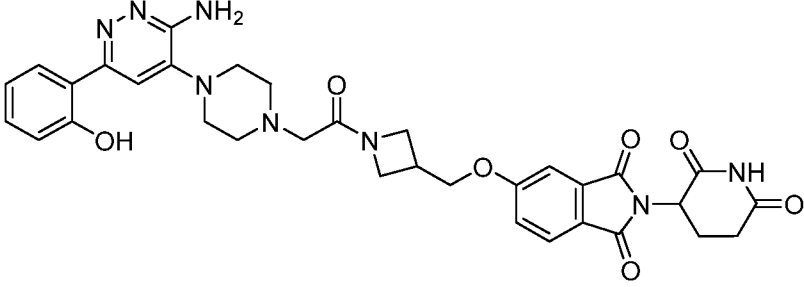
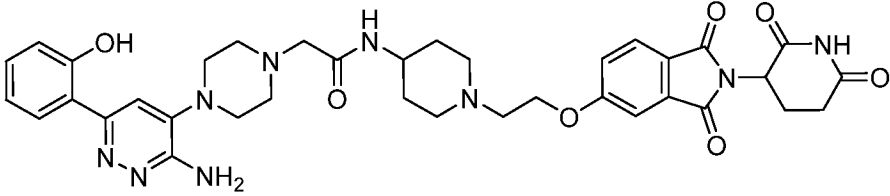
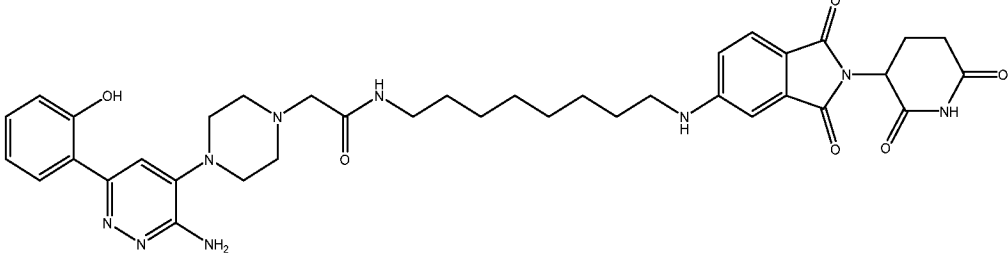
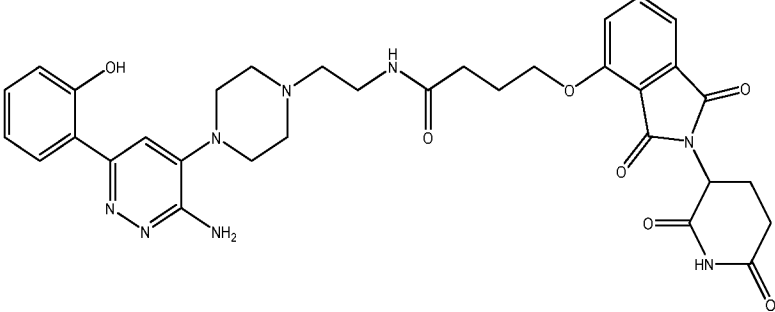
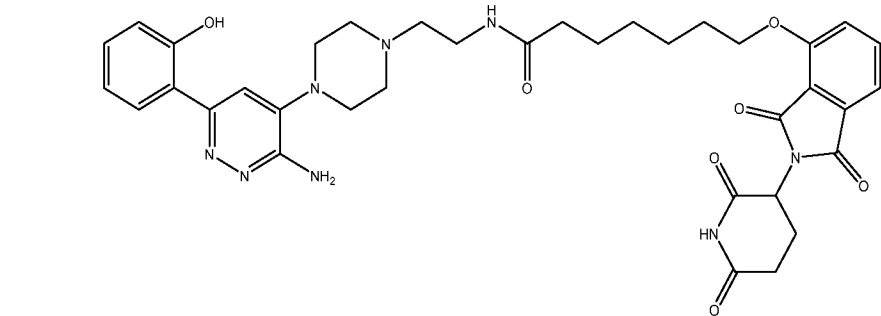
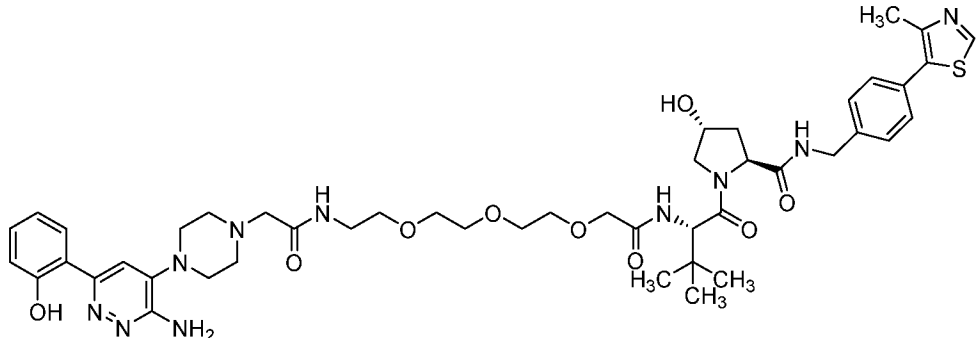
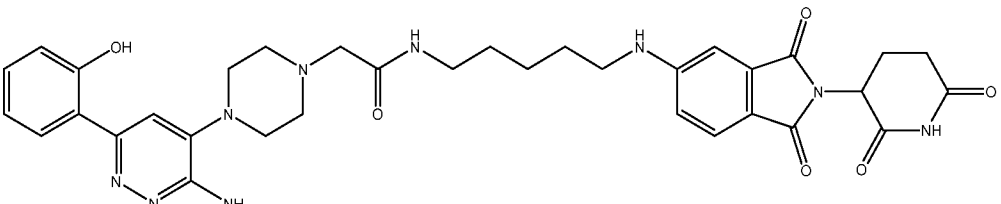
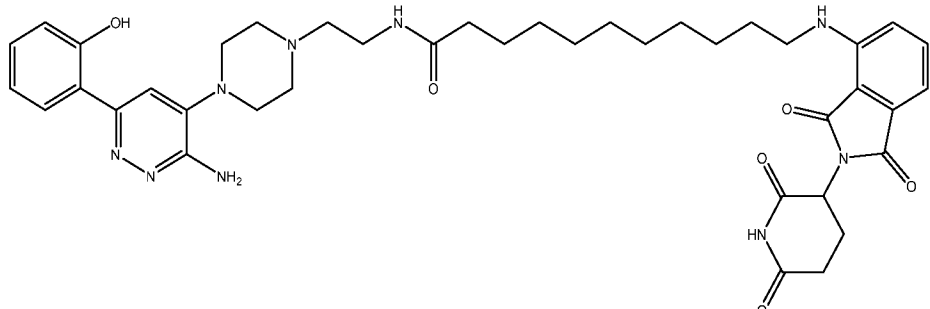
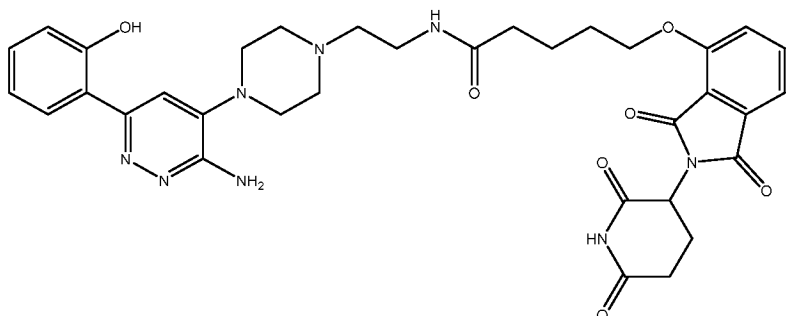
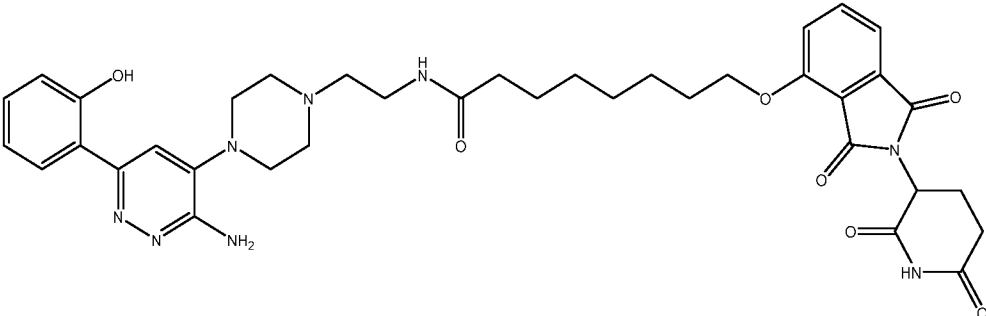
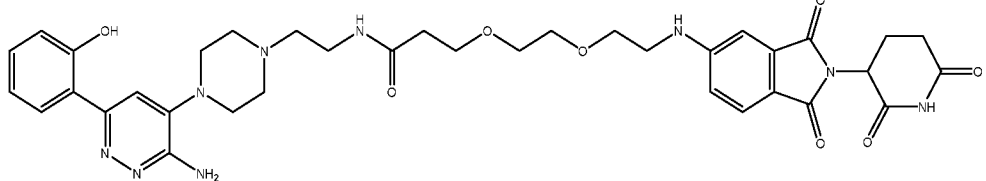
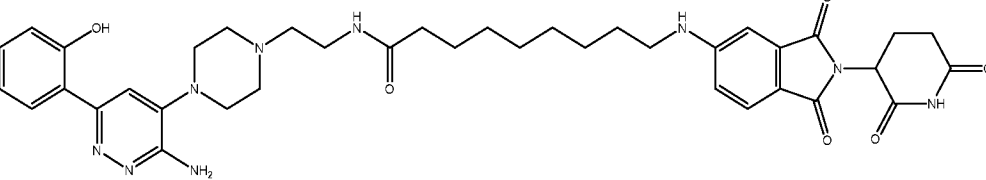
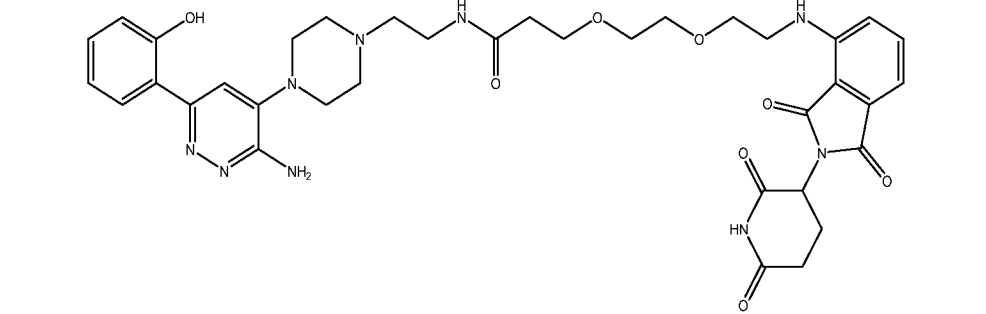
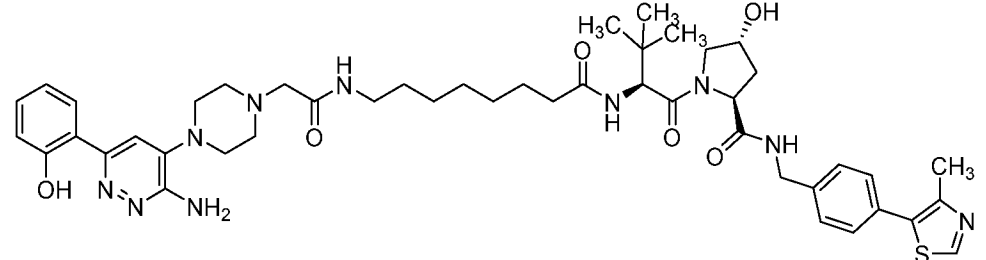
№ соединения	Структура
75	

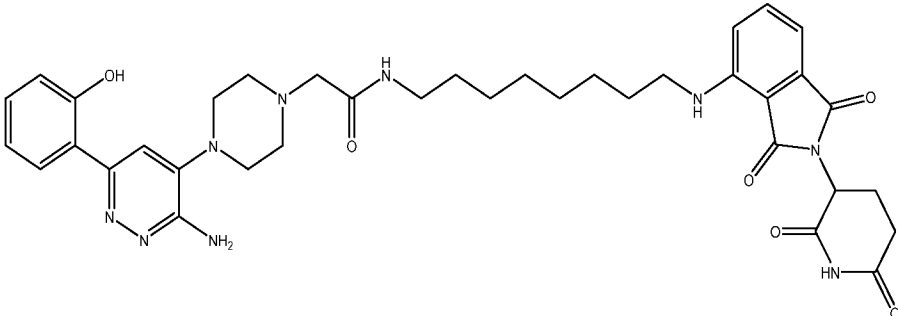
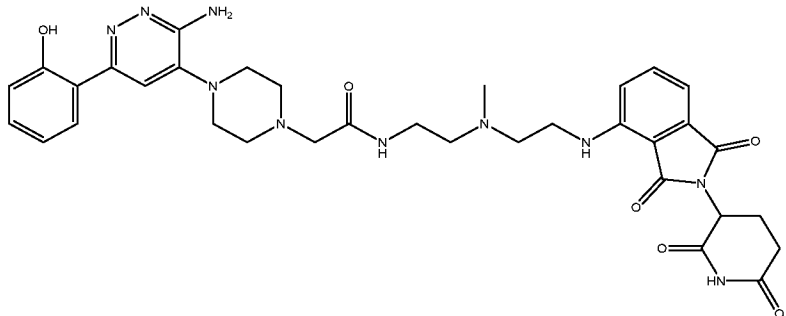
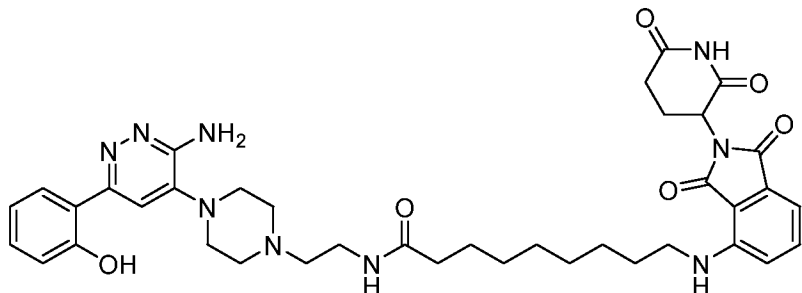
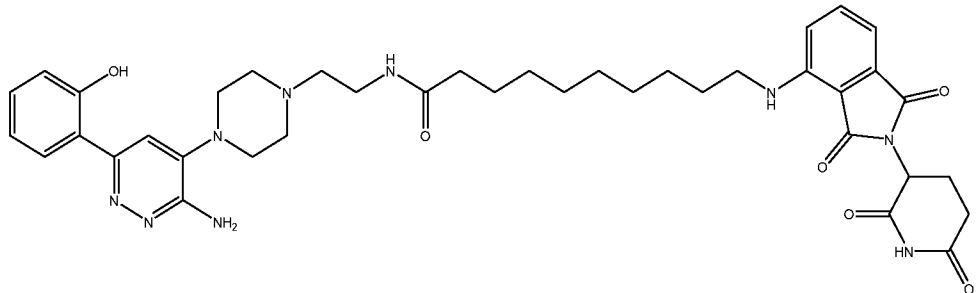
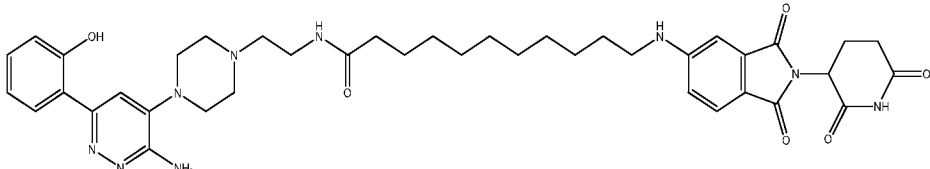
Таблица 2. Соединения по данному изобретению

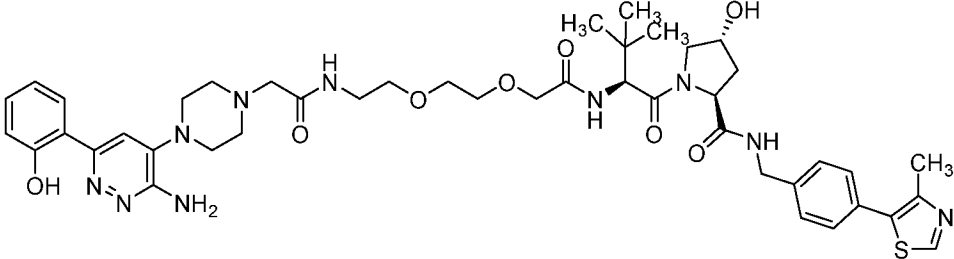
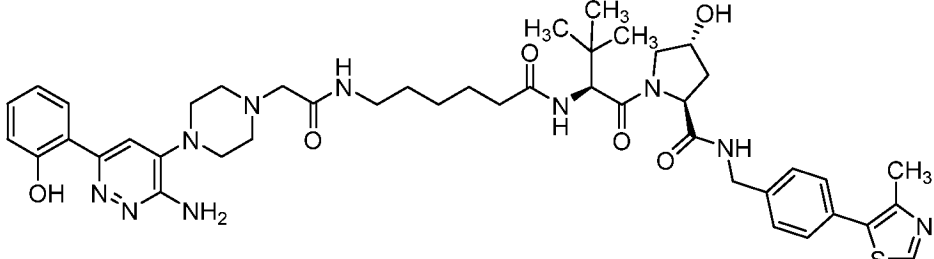
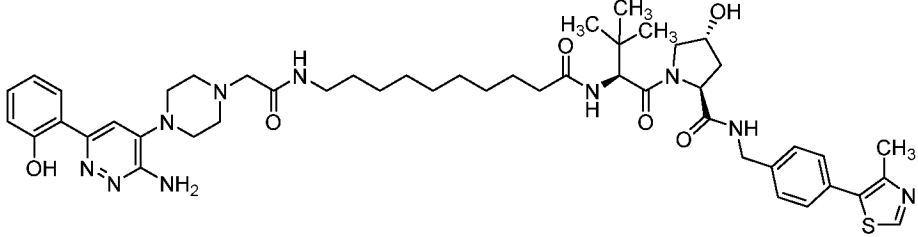
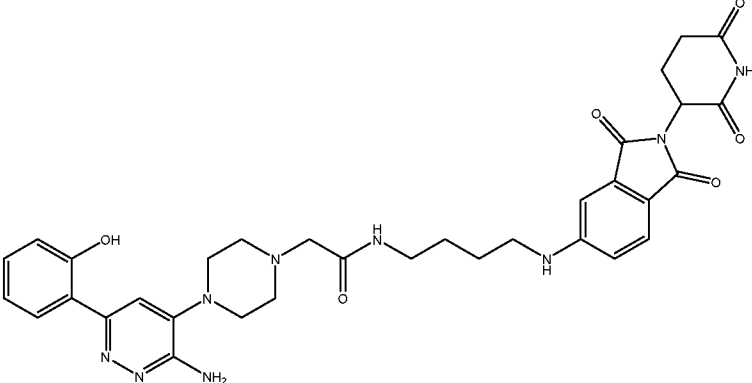
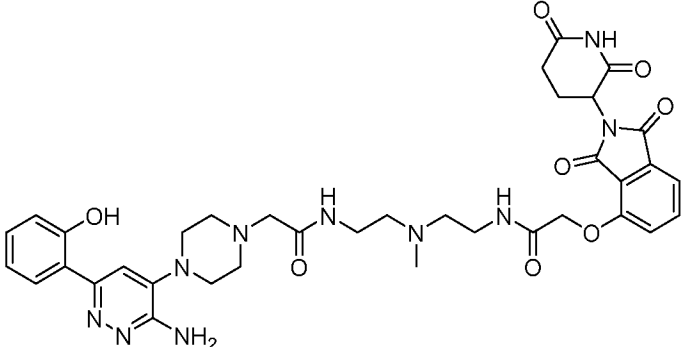
№ соединения	Структура
76	
77	
78	
79	

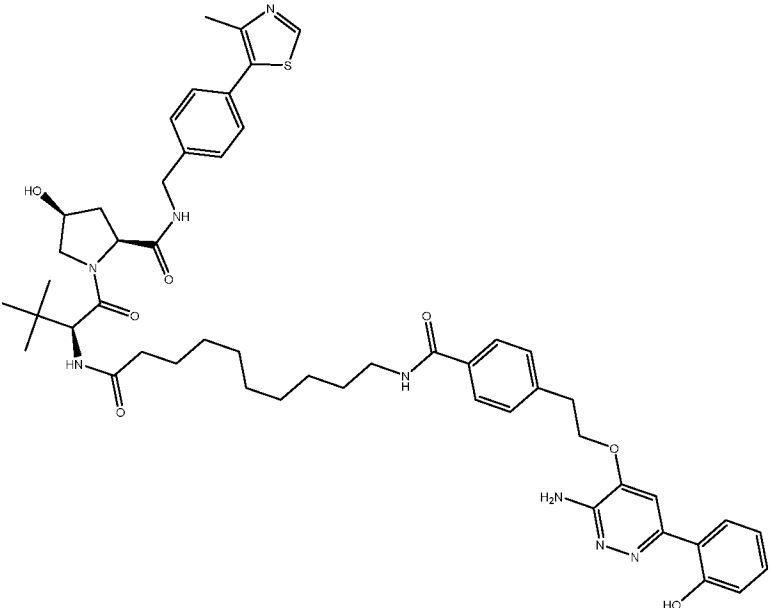
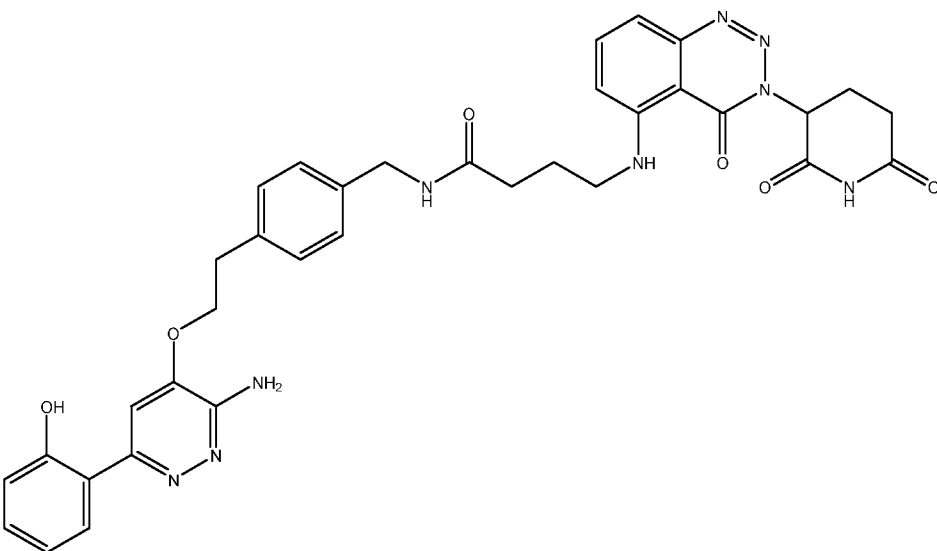
№ соединения	Структура
80	
81	
82	
83	
84	

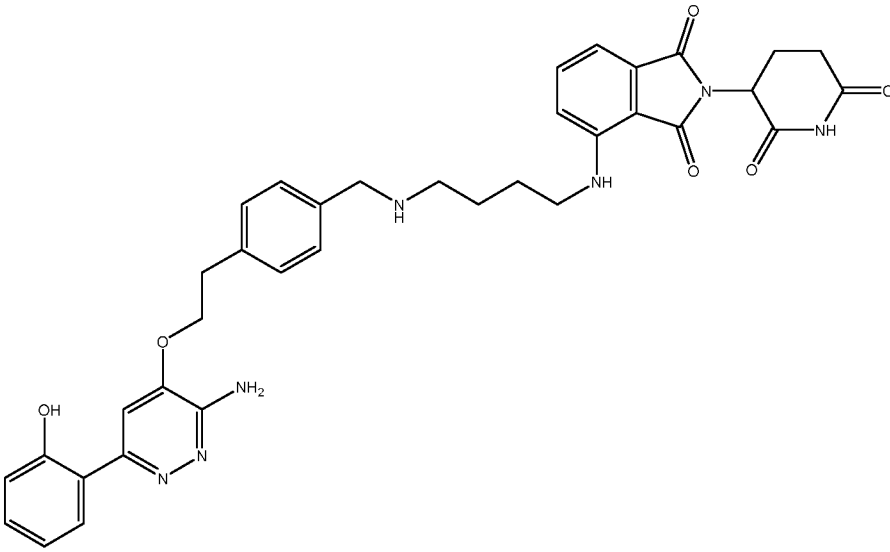
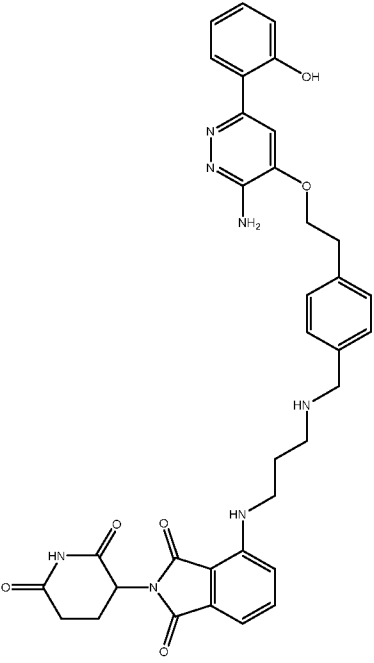
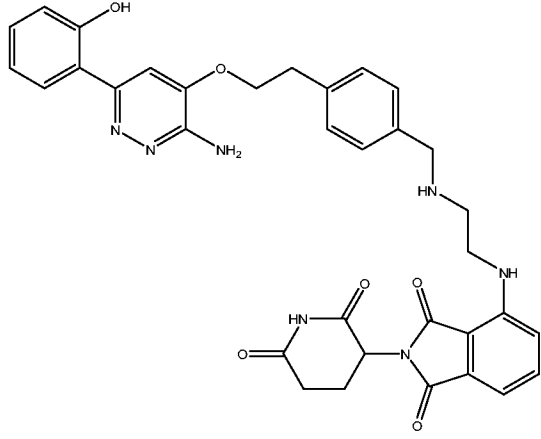
№ соеди нения	Структура
85	
86	
87	
88	
89	

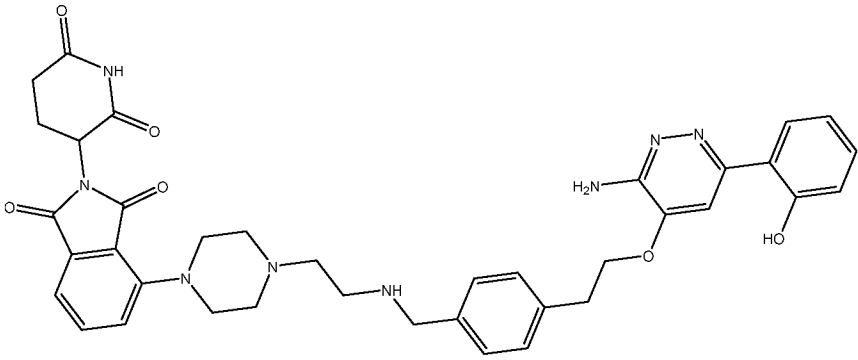
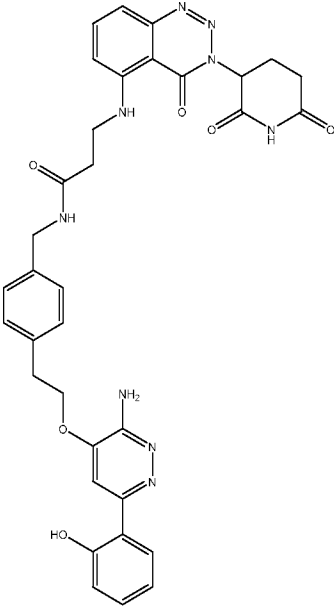
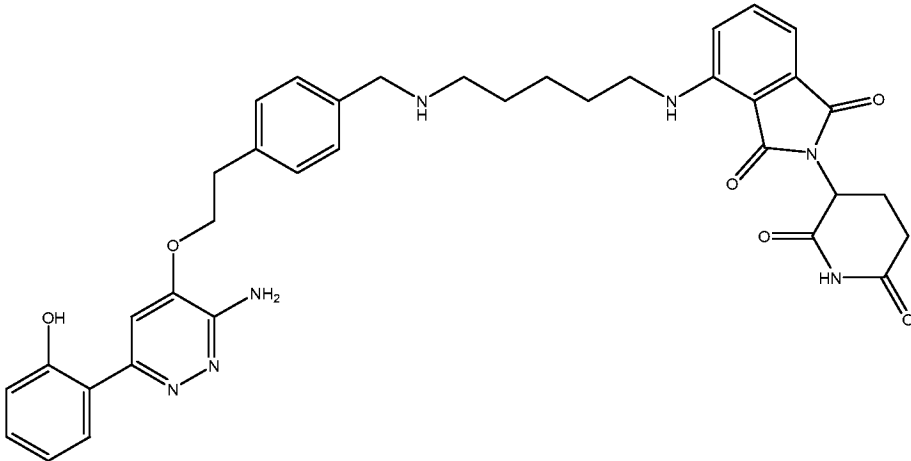
№ соединения	Структура
90	
91	
92	
93	
94	

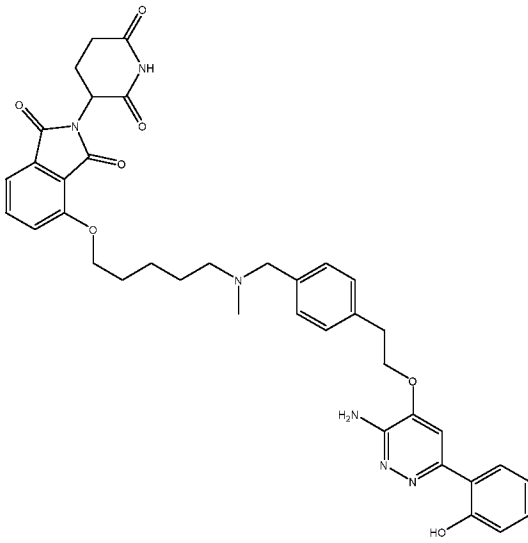
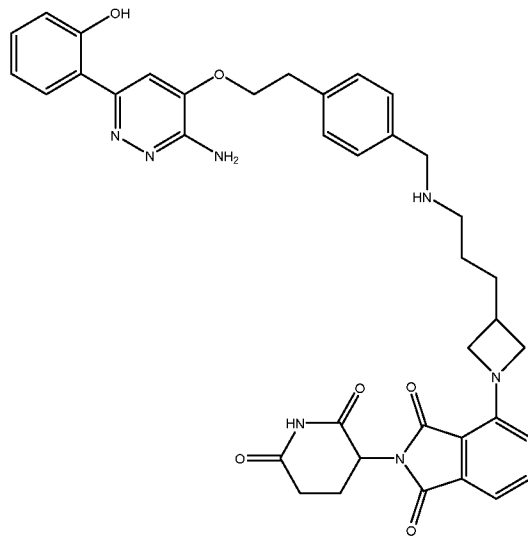
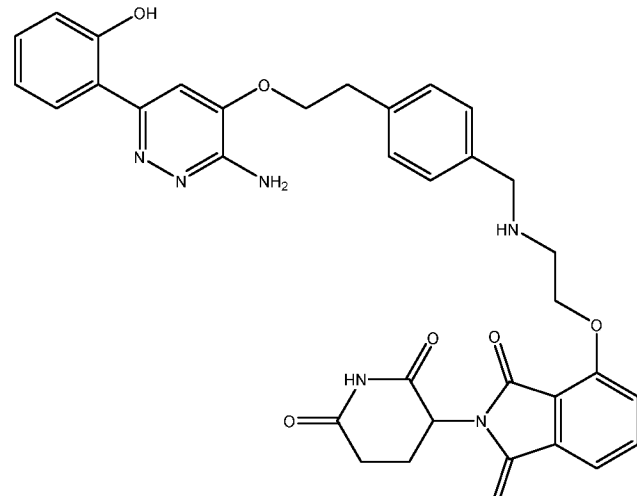
№ соединения	Структура
95	
96	
97	
98	
99	

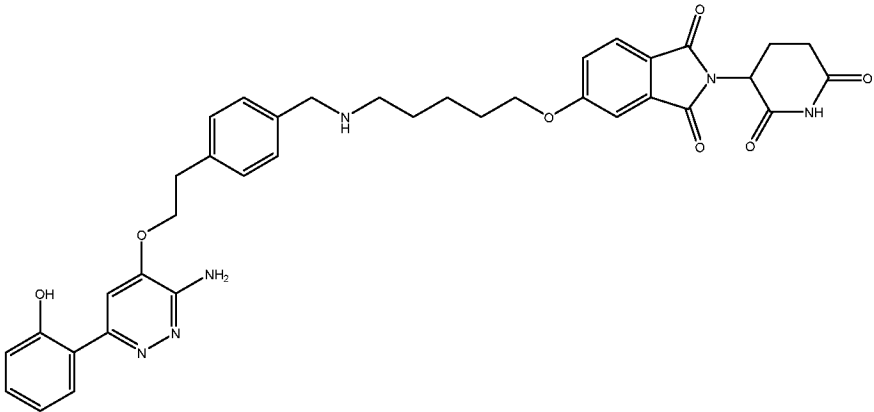
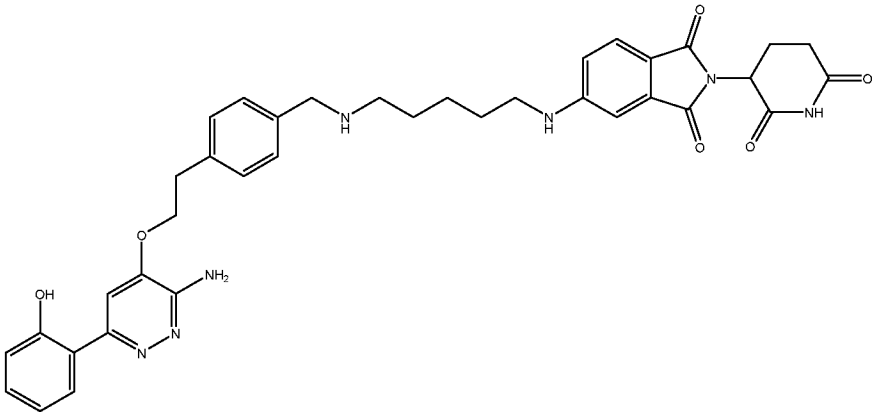
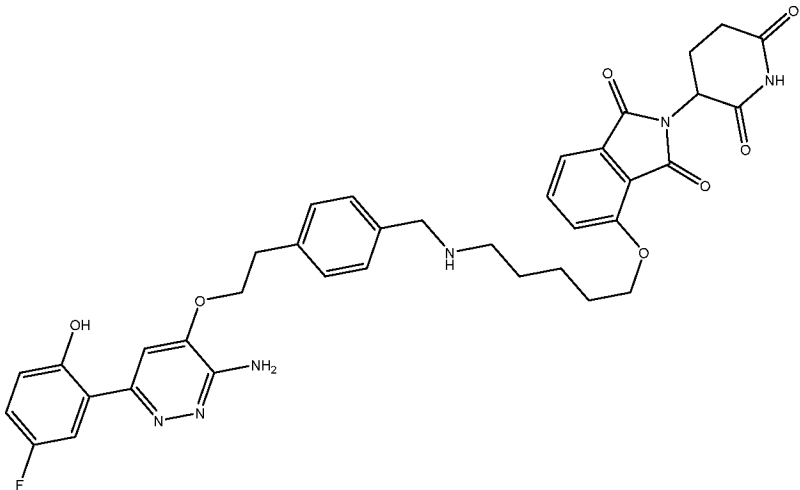
№ соеди нения	Структура
100	
101	
102	
103	
104	

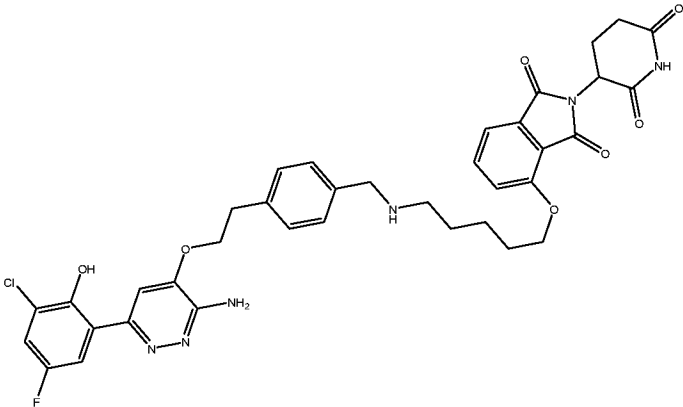
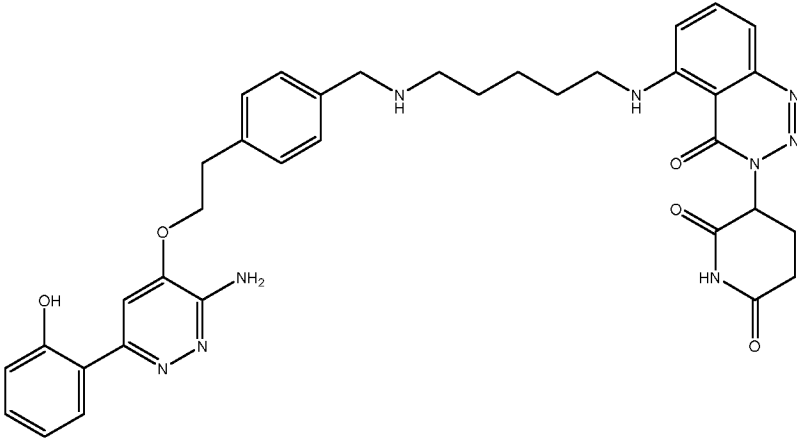
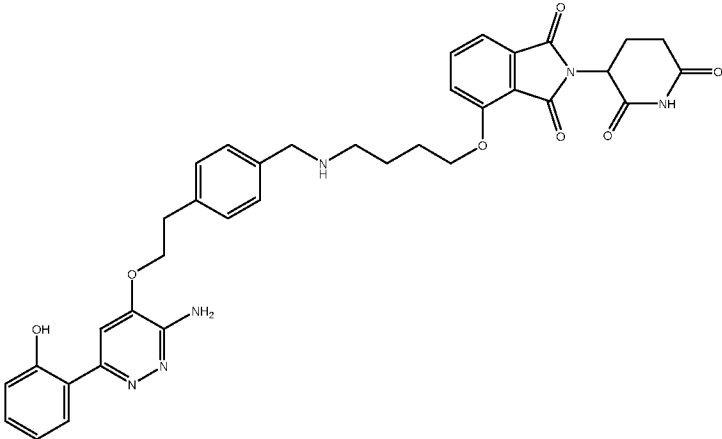
№ соединения	Структура
105	 Chemical structure of compound 105: A complex molecule featuring a central long alkyl chain (octyl) connecting several functional groups. On the left, there is a 2-hydroxy-2-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide derivative. On the right, there is a 2-amino-6-(2-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl ether group linked to a 4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide derivative.
106	 Chemical structure of compound 106: A complex molecule featuring a central long alkyl chain (octyl) connecting several functional groups. On the left, there is a 2-amino-6-(2-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl ether group. On the right, there is a 2-amino-6-(2-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl ether group linked to a 4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide derivative.

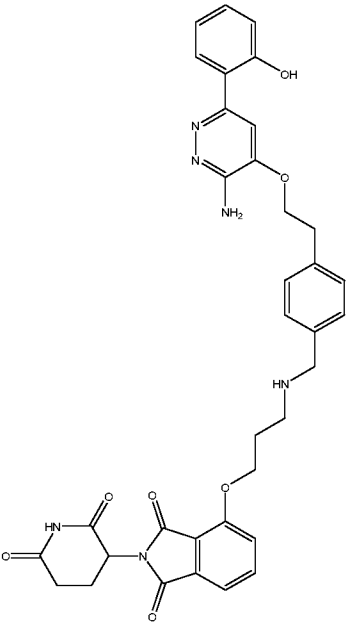
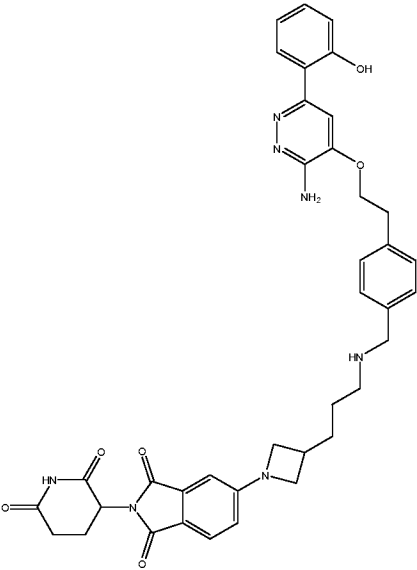
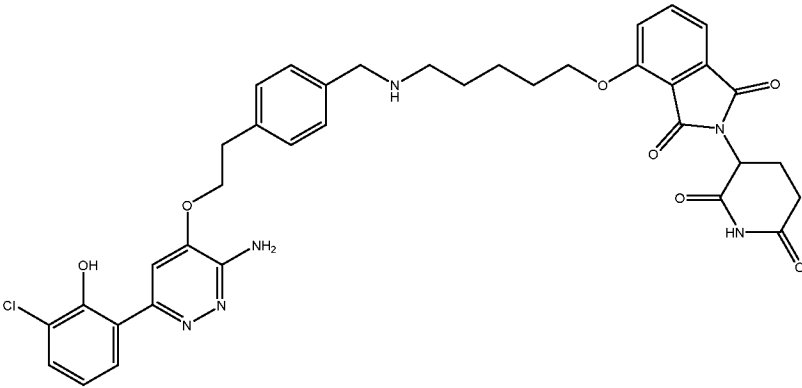
№ соединения	Структура
107	
108	
109	

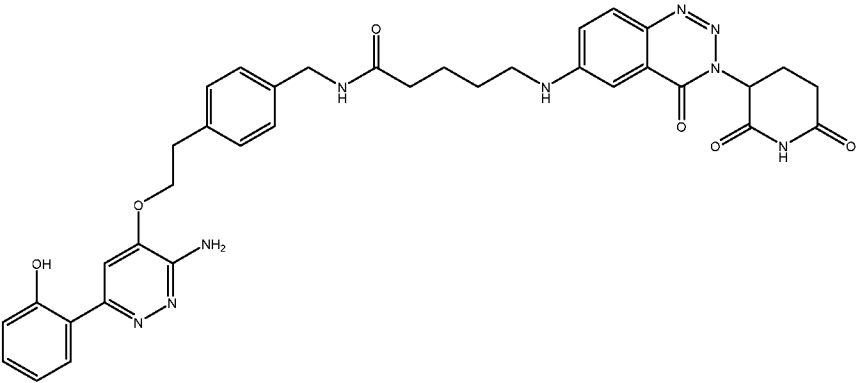
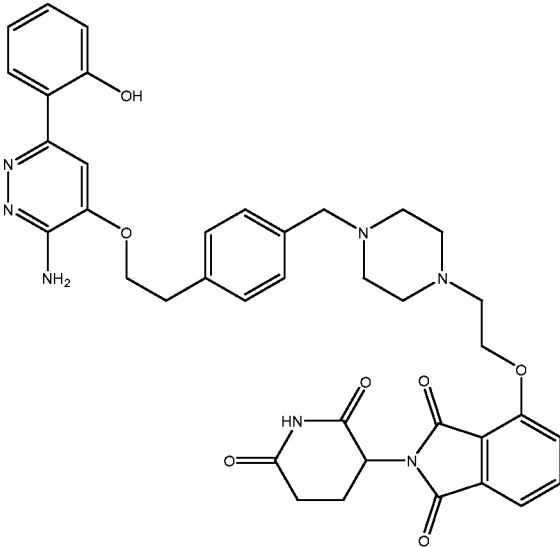
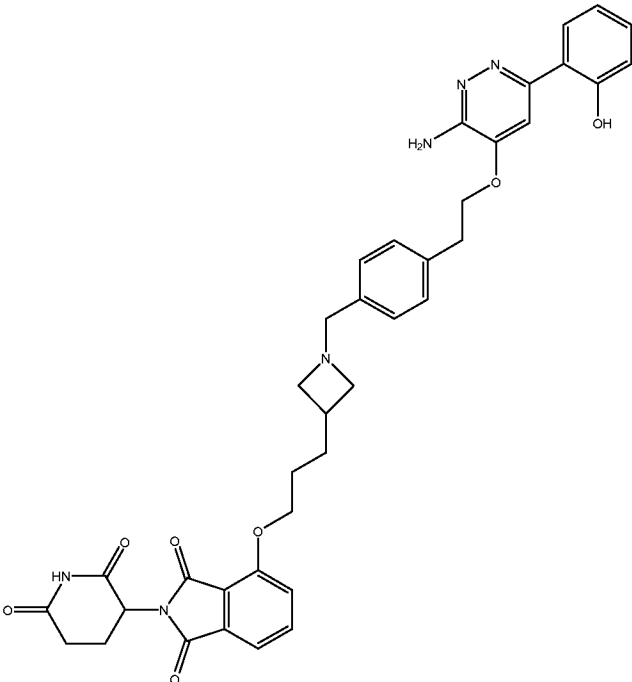
№ соеди нения	Структура
110	
111	
112	

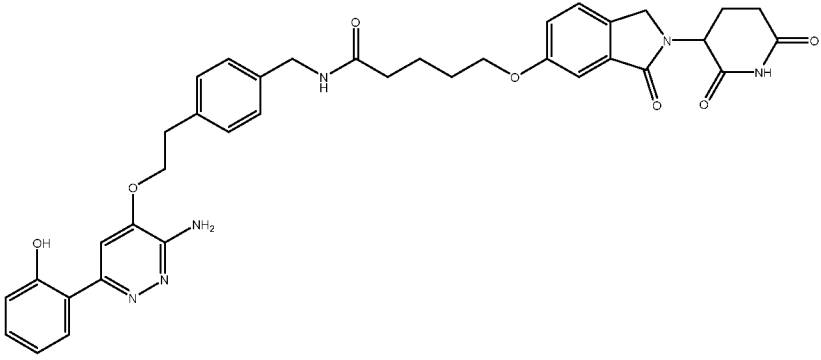
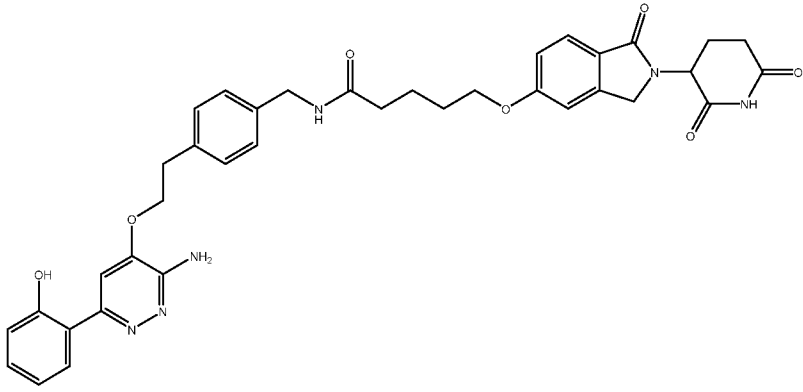
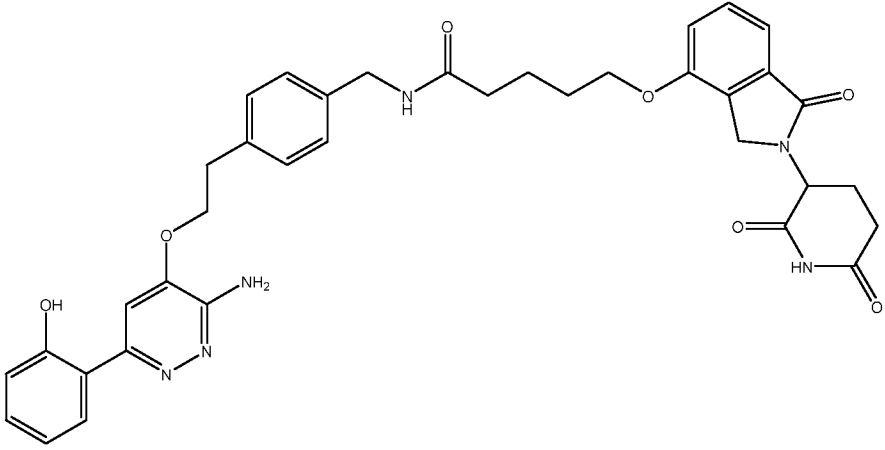
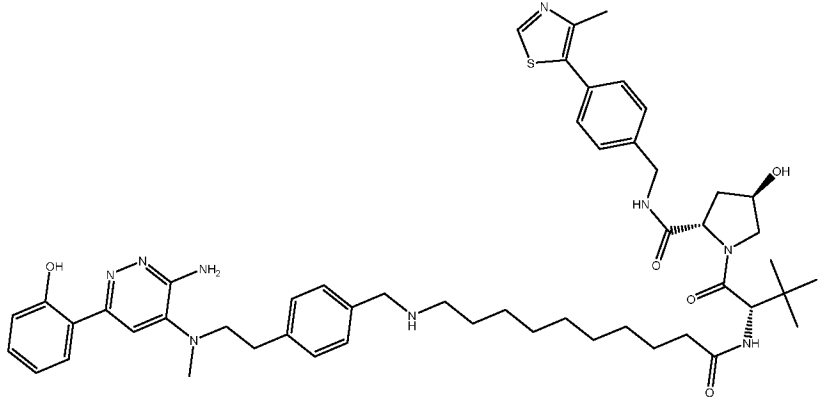
№ соеди нения	Структура
113	
114	
115	

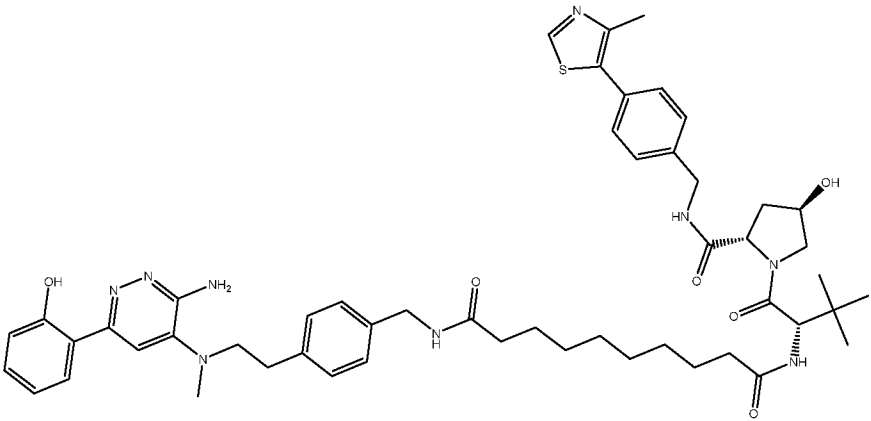
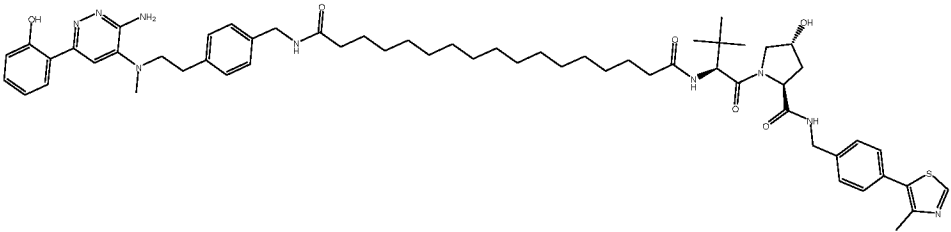
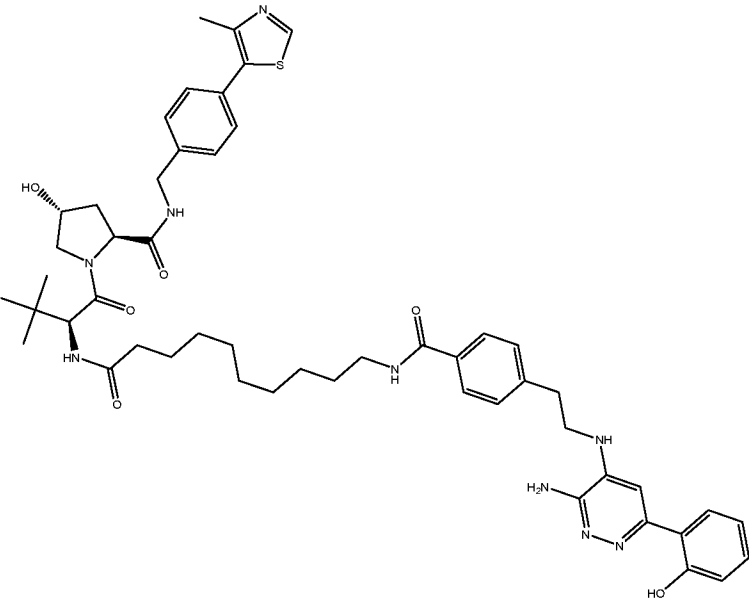
№ соеди нения	Структура
116	 <chem>Nc1nc(NC2=CC=C(C=C2)COC3=CC=C(C=C3)COC4=CC=C(C=C4)NCCCCCN5C(=O)NCCCC5=O)nc6ccccc61</chem>
117	 <chem>Nc1nc(NC2=CC=C(C=C2)COC3=CC=C(C=C3)COC4=CC=C(C=C4)NCCCCCN5C(=O)NCCCC5=O)nc6ccccc61</chem>
118	 <chem>Fc1ccc(cc1C2=CN(C(=N2)C3=CC=C(C=C3)COC4=CC=C(C=C4)COC5=CC=C(C=C5)NCCCCN6C(=O)NCCCC6=O)N)N</chem>

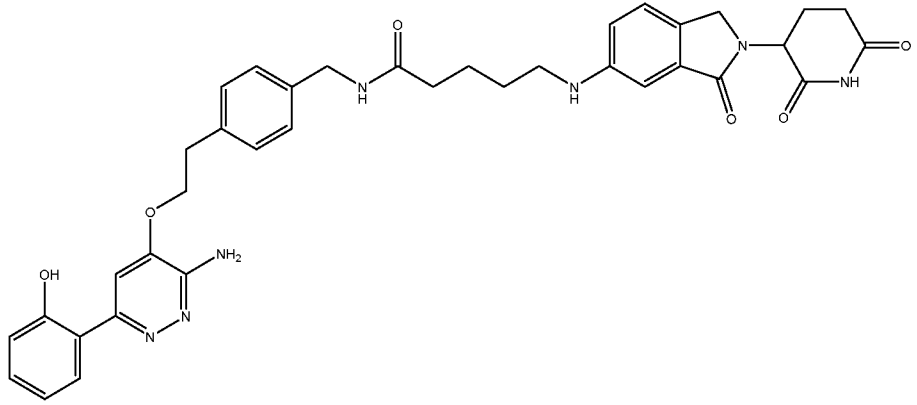
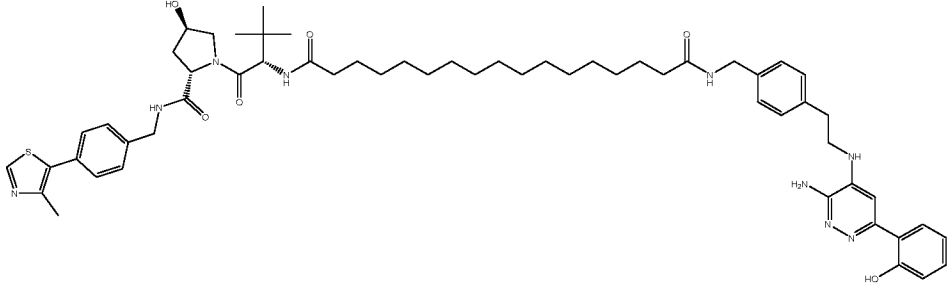
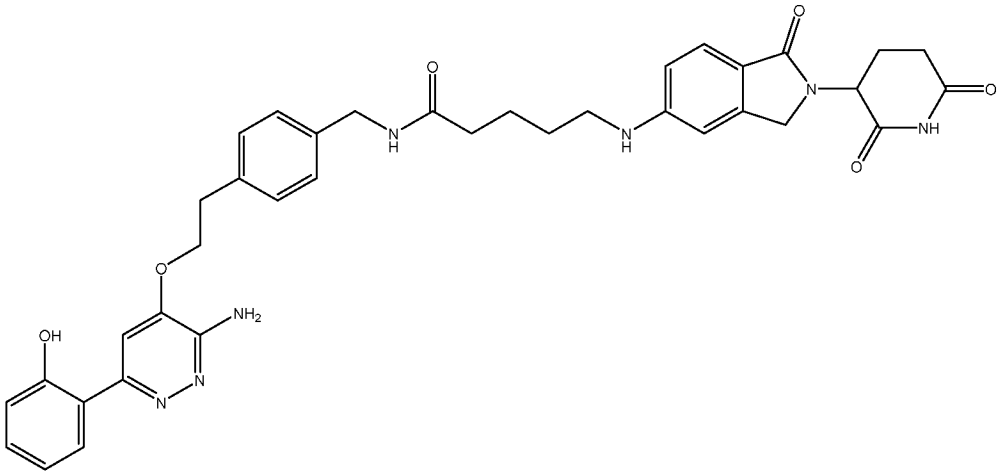
№ соеди нения	Структура
119	 <chem>Nc1nc(NC2=CC=C(C=C2)CCOC3=C(N)N=CN3C4=CC=C(C=C4)F)C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
120	 <chem>Nc1nc(NC2=CC=C(C=C2)CCOC3=C(N)N=CN3C4=CC=C(C=C4)O)C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
121	 <chem>Nc1nc(NC2=CC=C(C=C2)CCOC3=C(N)N=CN3C4=CC=C(C=C4)O)C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>

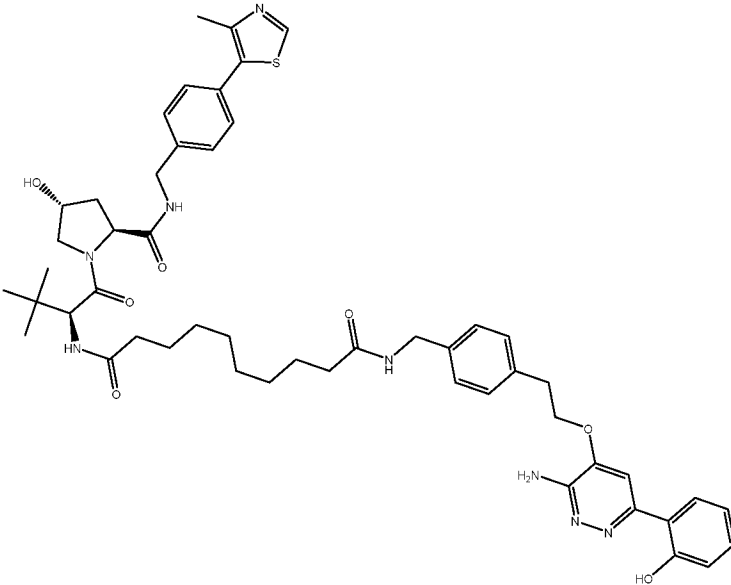
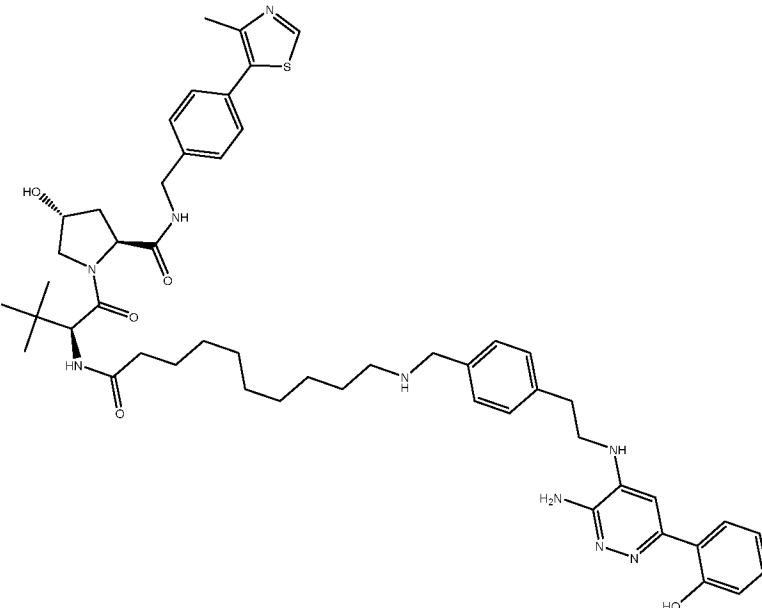
№ соеди нения	Структура
122	
123	
124	

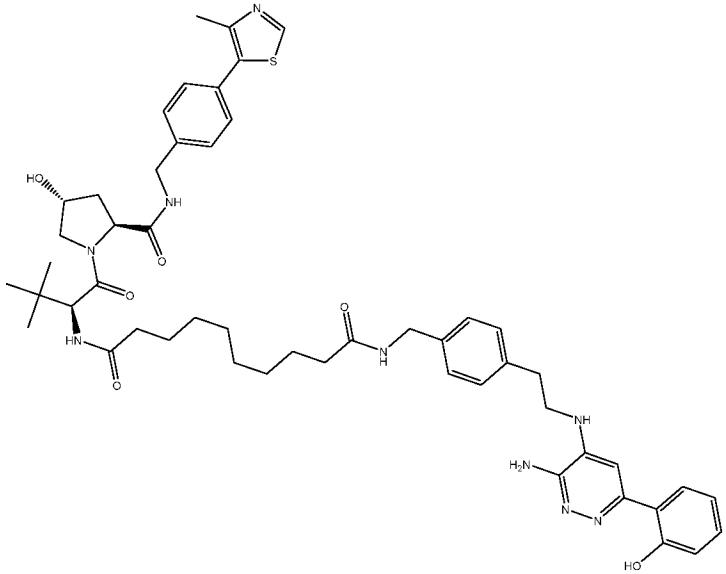
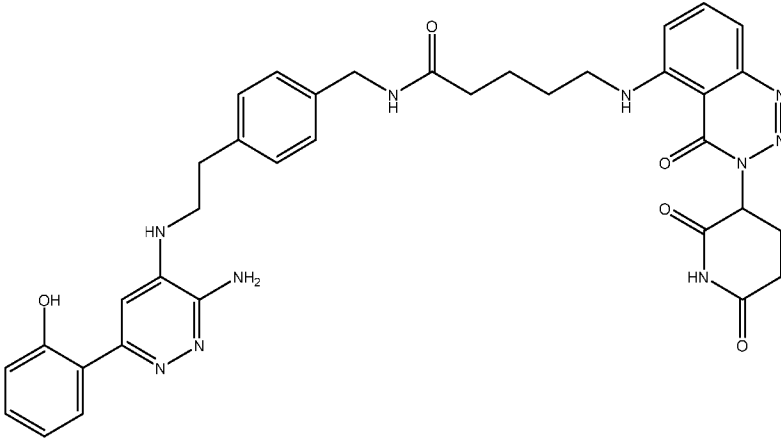
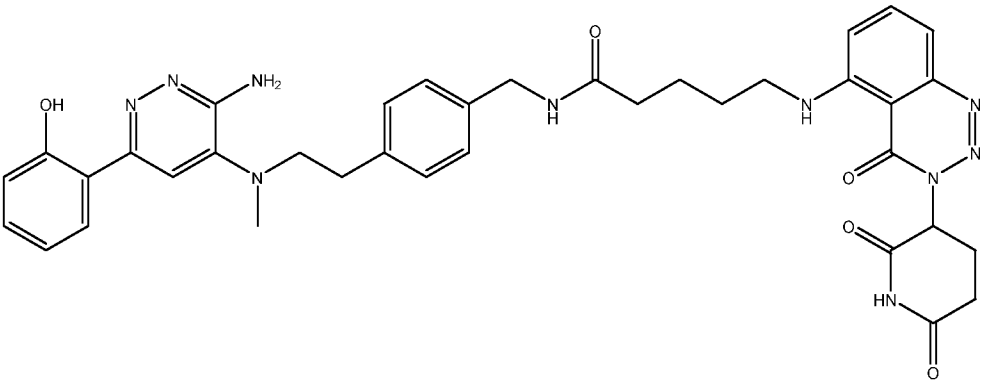
№ соеди нения	Структура
125	
126	
127	

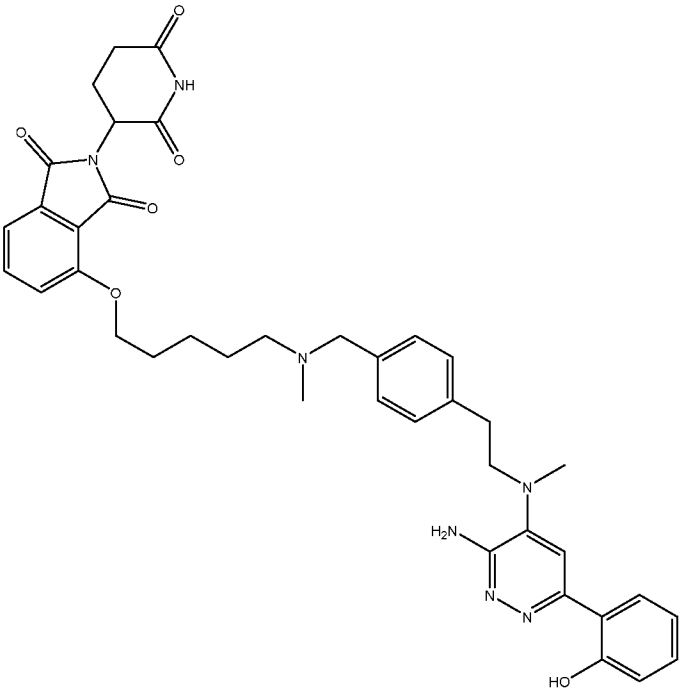
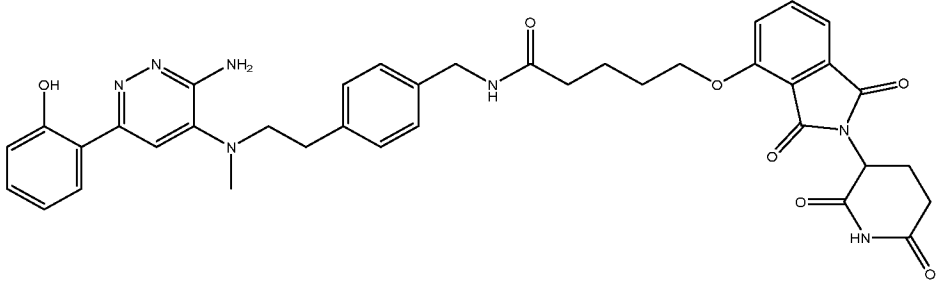
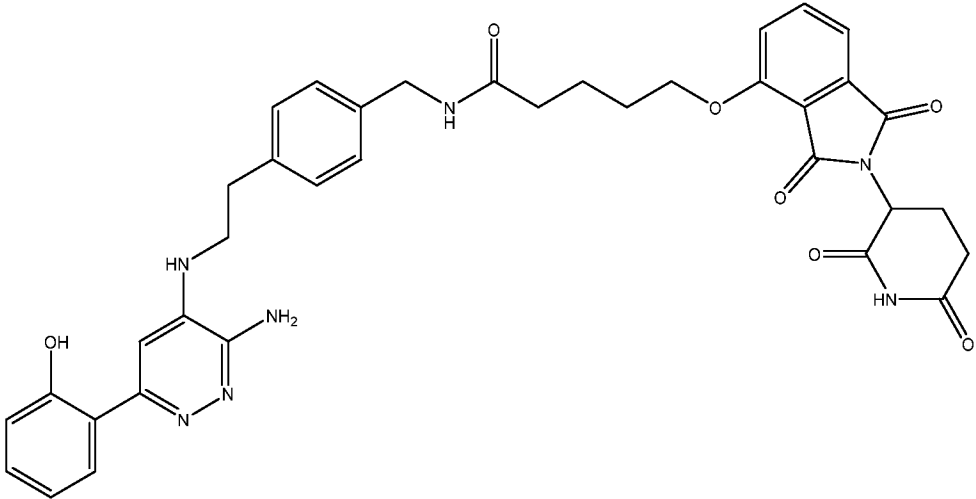
№ соеди нения	Структура
128	
129	
130	
131	

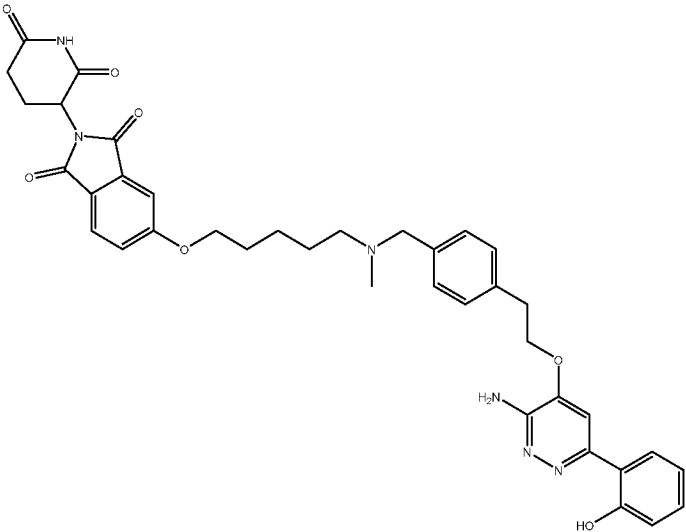
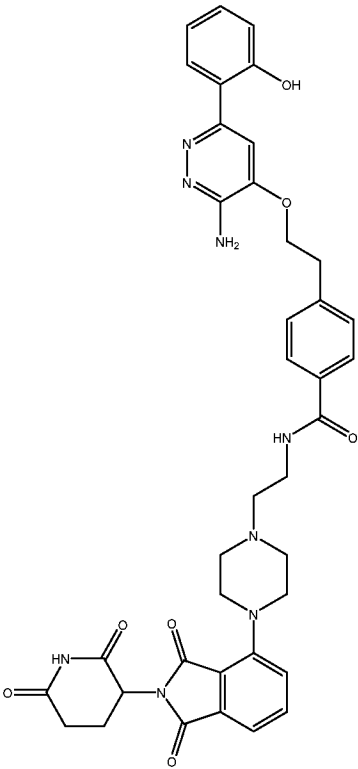
№ соеди нения	Структура
132	
133	
134	

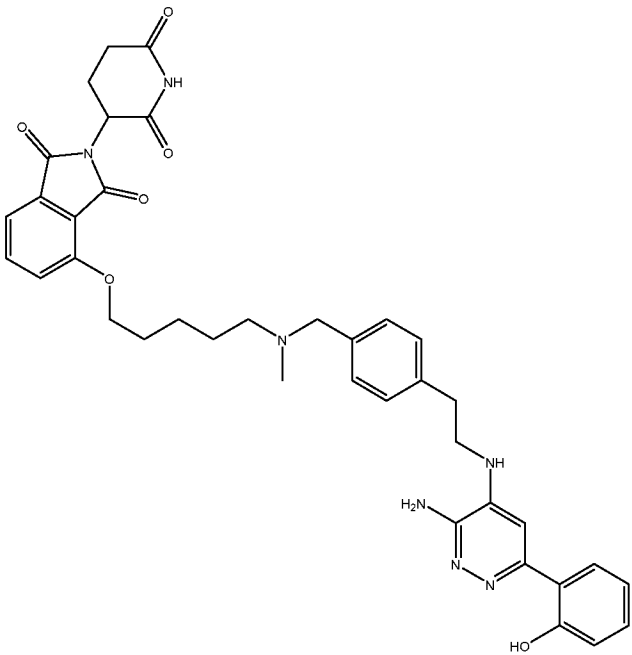
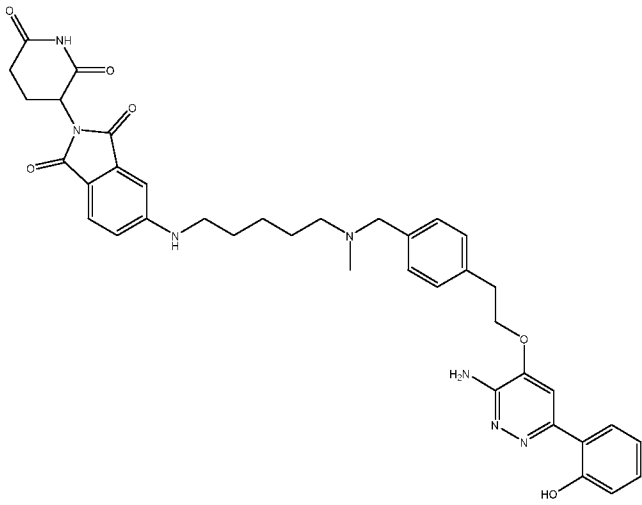
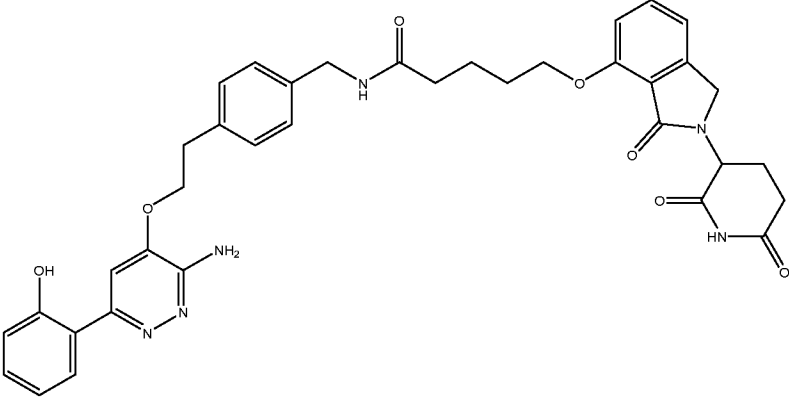
№ соединения	Структура
135	
136	
137	

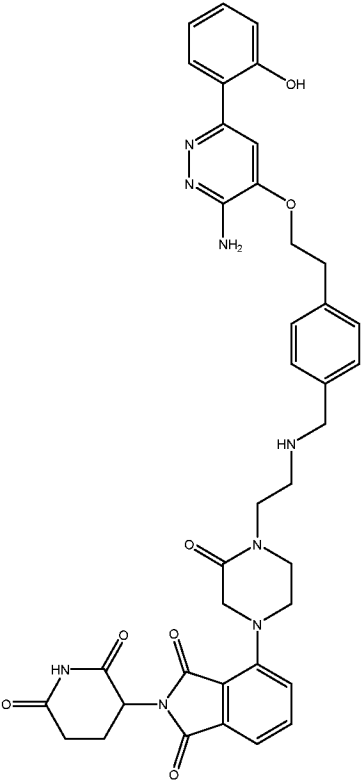
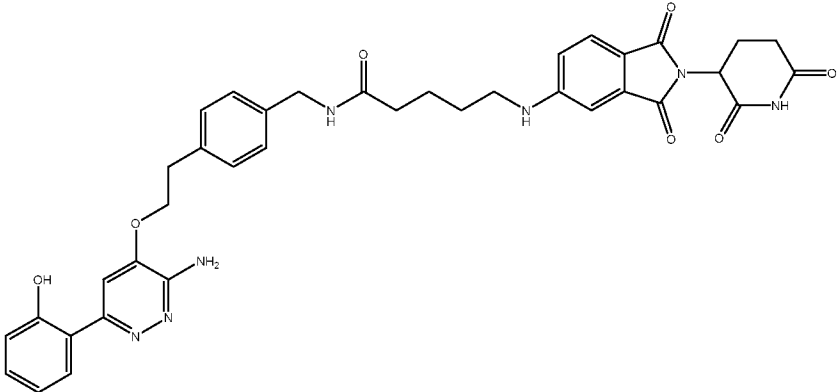
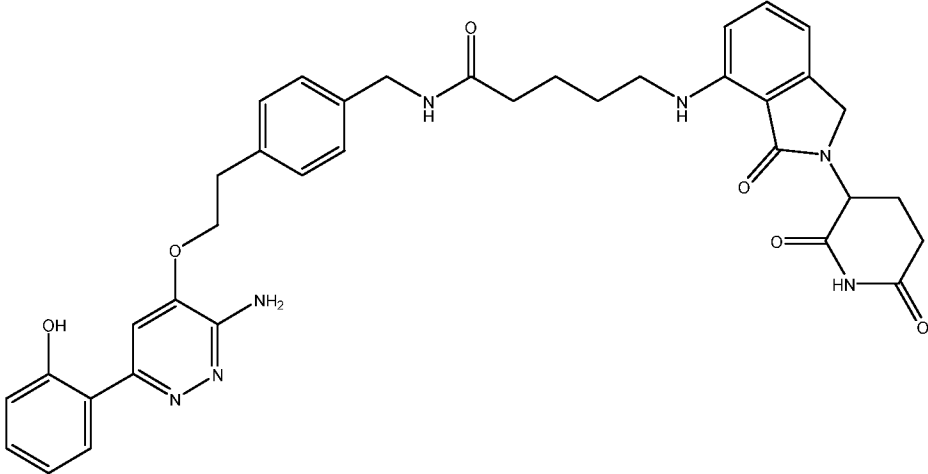
№ соеди нения	Структура
138	 Chemical structure of compound 138. It features a central long alkyl chain (10 carbons) with a tert-butyl group and a hydroxyl group on the left, and a 4-((4-((4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)methyl)phenyl)methoxy)-2-aminophenyl group on the right. The right side is connected via an ether linkage to a 4-((4-((4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)methyl)phenyl)methoxy)-2-aminophenyl group.
139	 Chemical structure of compound 139. It features a central long alkyl chain (10 carbons) with a tert-butyl group and a hydroxyl group on the left, and a 4-((4-((4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)methyl)phenyl)methylamino)-2-aminophenyl group on the right. The right side is connected via an amine linkage to a 4-((4-((4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)methyl)phenyl)methylamino)-2-aminophenyl group.

№ соеди нения	Структура
140	
141	
142	

№ соеди нения	Структура
145	
146	
147	

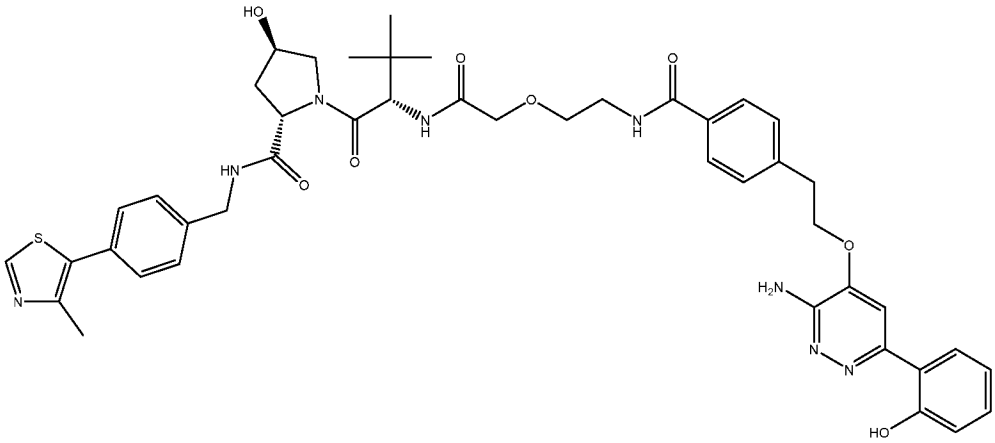
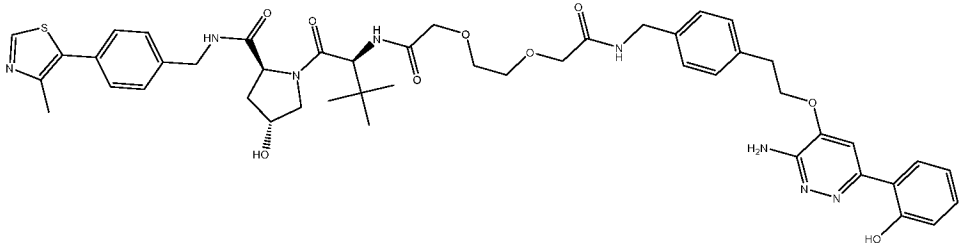
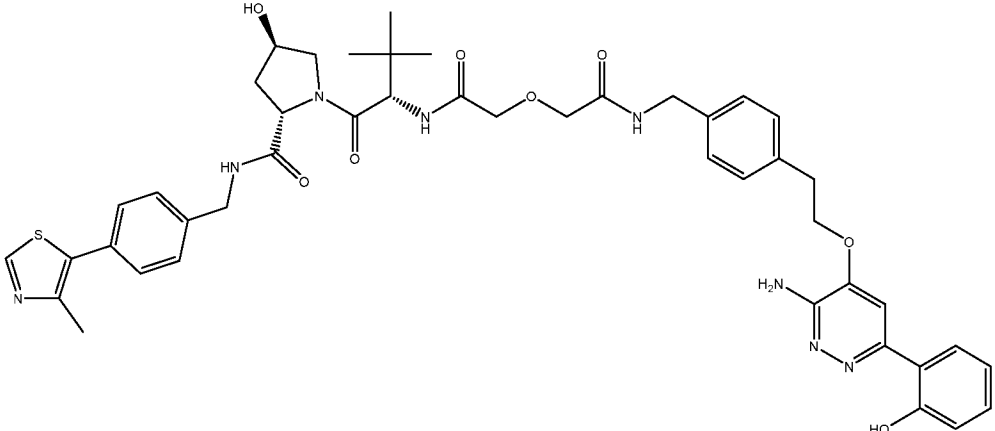
№ соеди нения	Структура
148	 <chem>CN1CCCCC1=O[C@H]2c3ccccc3c(=O)n2C(=O)Nc4ccc(OCCCCN(C)COc5ccc(cc5)COc6cc7c(cc6)nc(N)nc7c8ccccc8O)cc4</chem>
149	 <chem>O=C1CCCCN1C(=O)c2ccccc2N3CCCCN3CCNC(=O)c4ccc(OCCOc5cc6c(cc5)nc(N)nc6c7c(O)ccccc7)cc4</chem>

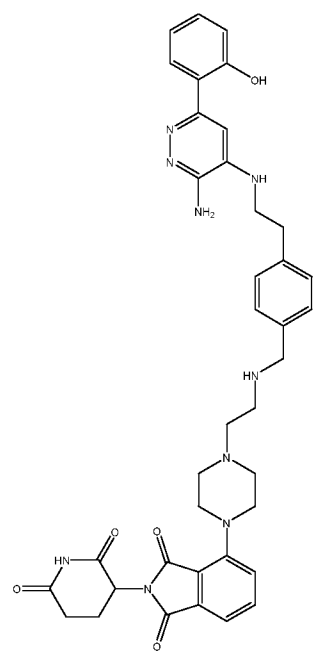
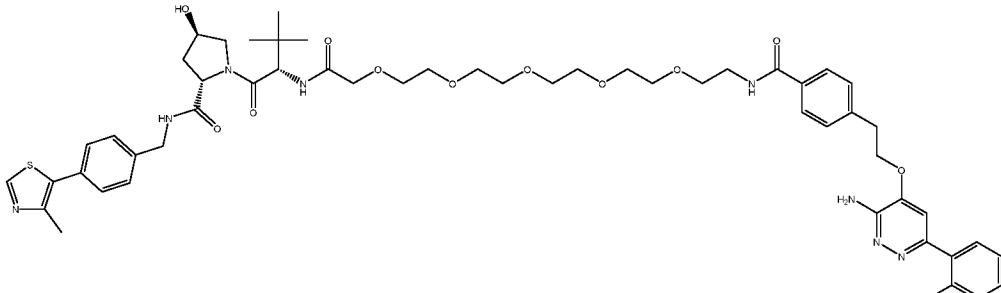
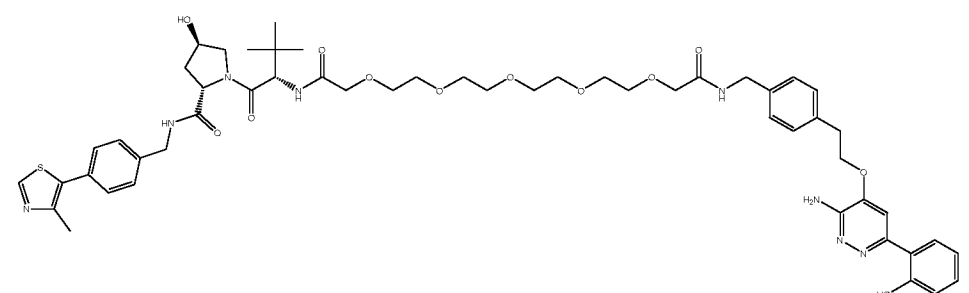
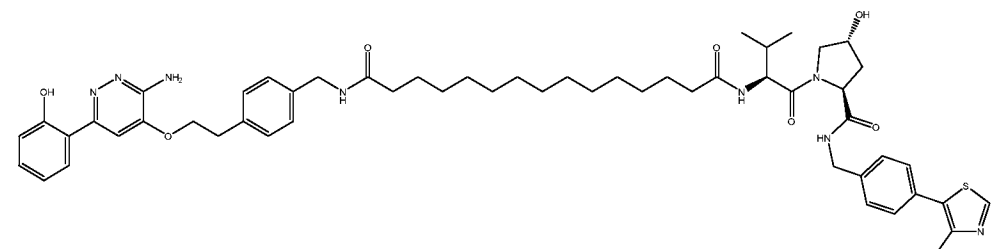
№ соеди нения	Структура
150	
151	
152	

№ соеди нения	Структура
153	
154	
155	

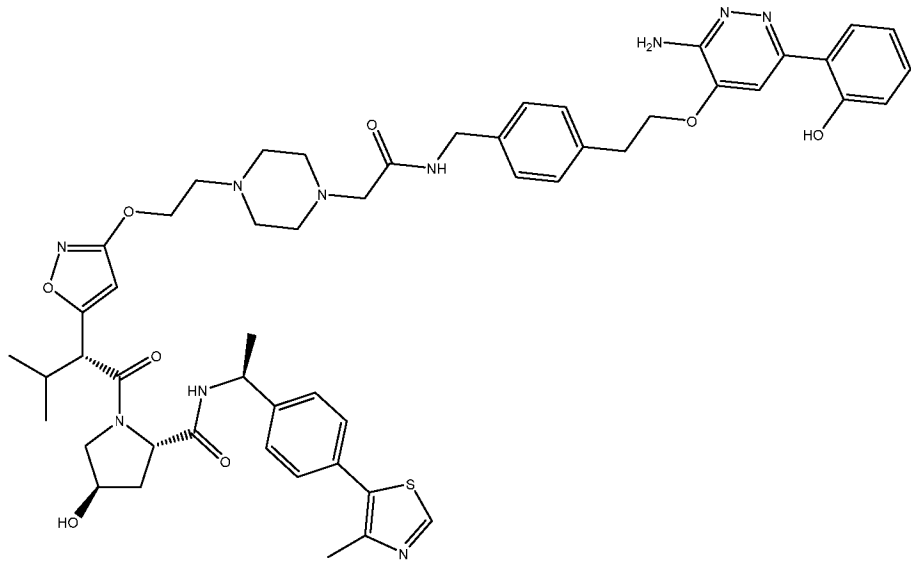
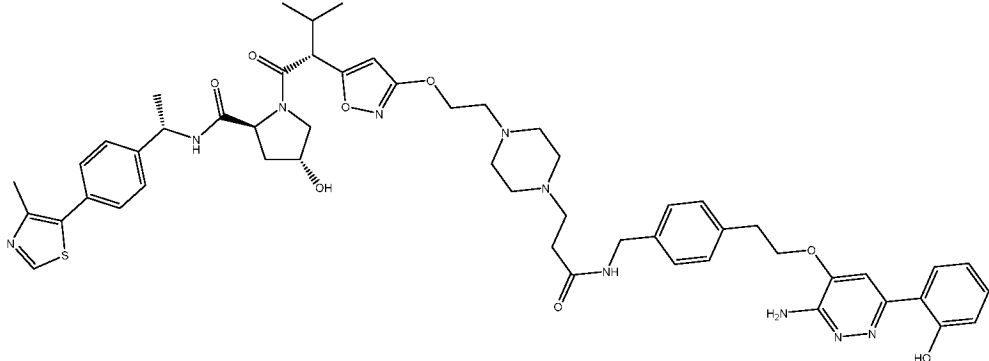
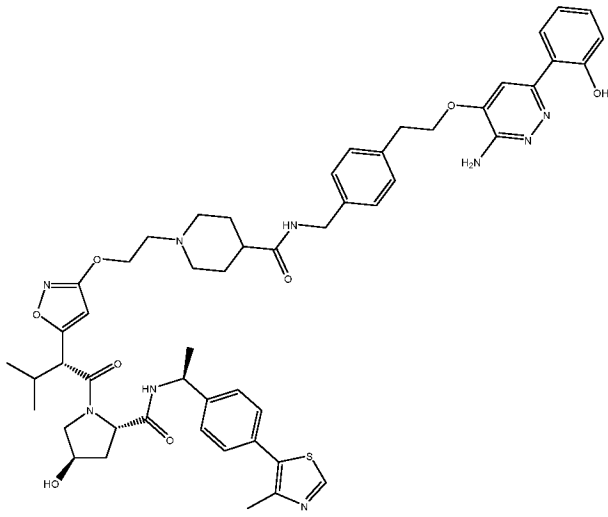
№ соединения	Структура
156	
158	
159	

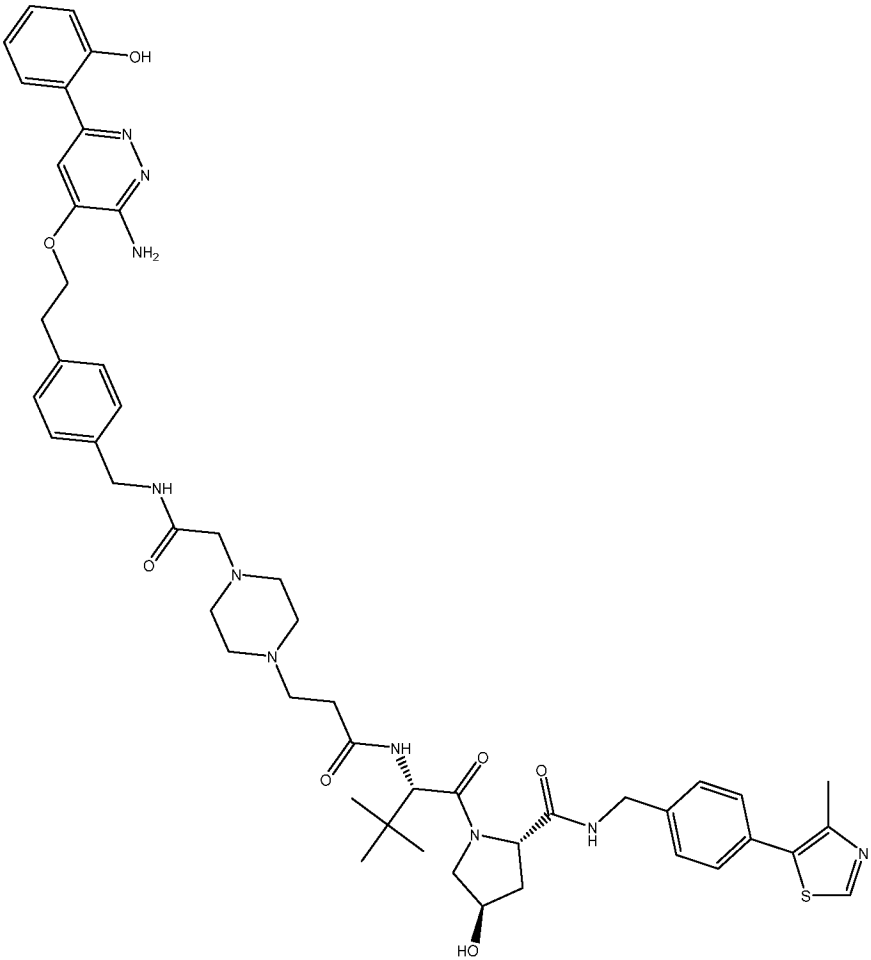
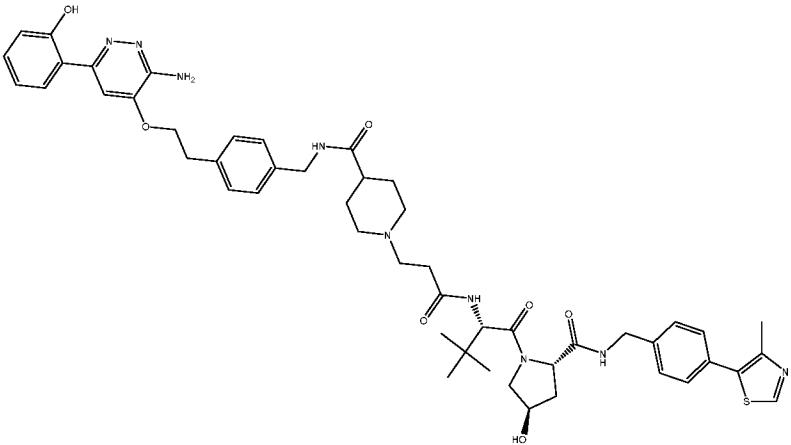
№ соединения	Структура
160	
161	
162	

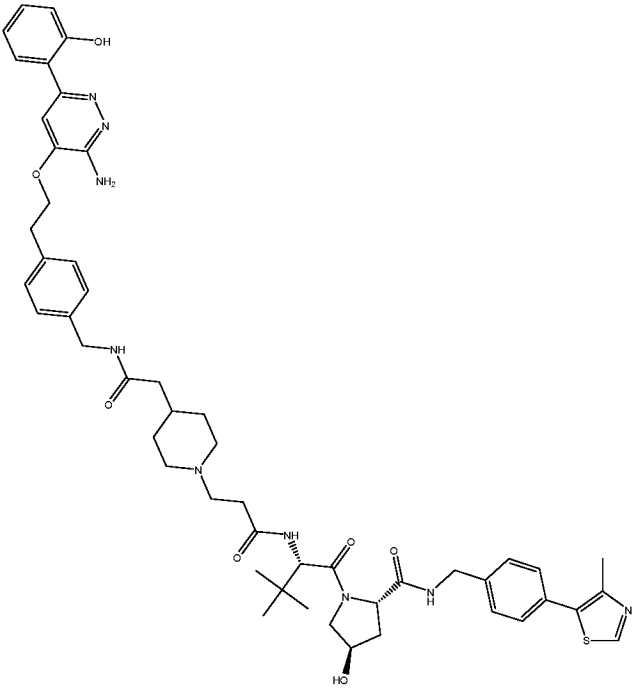
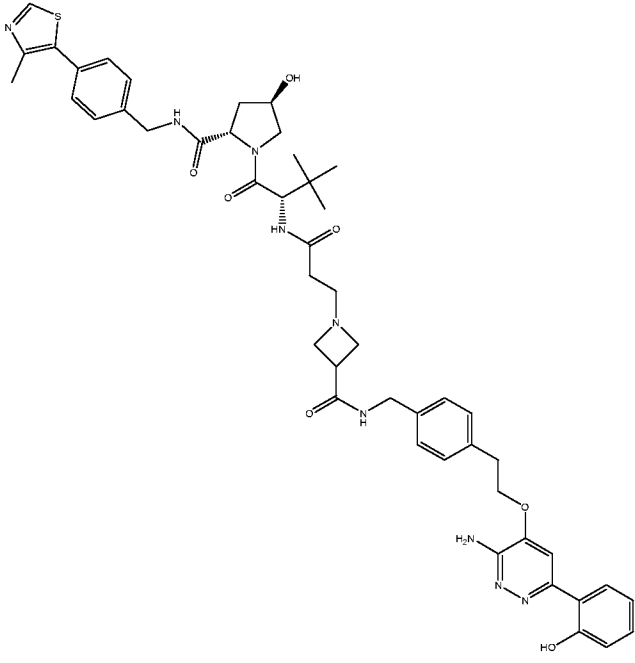
№ соеди нения	Структура
163	
164	
165	

№ соеди нения	Структура
166	
167	
168	
169	

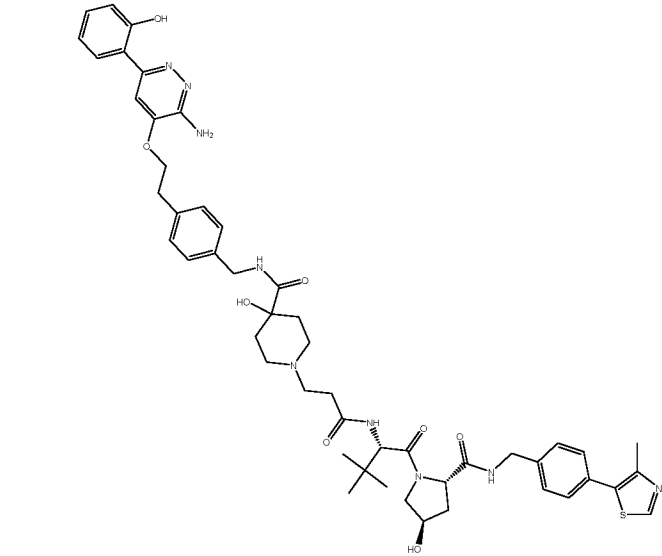
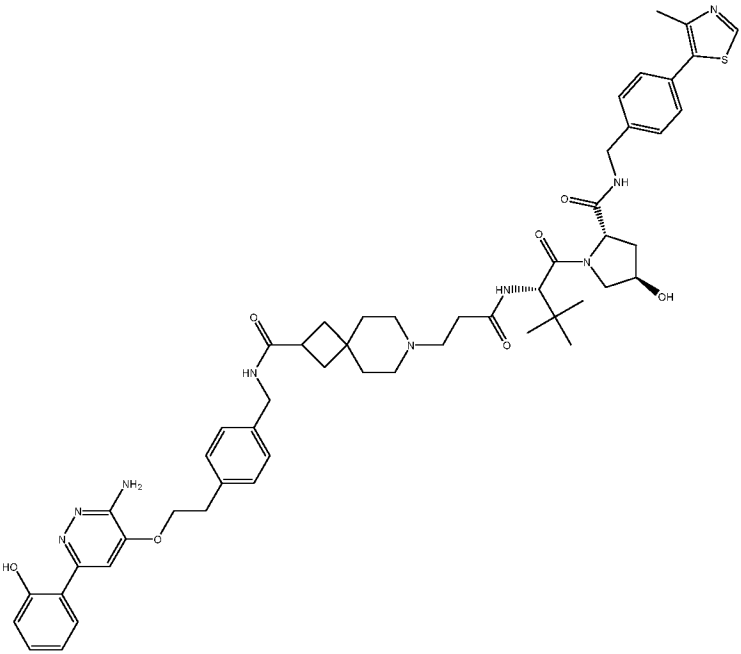
[illegible]

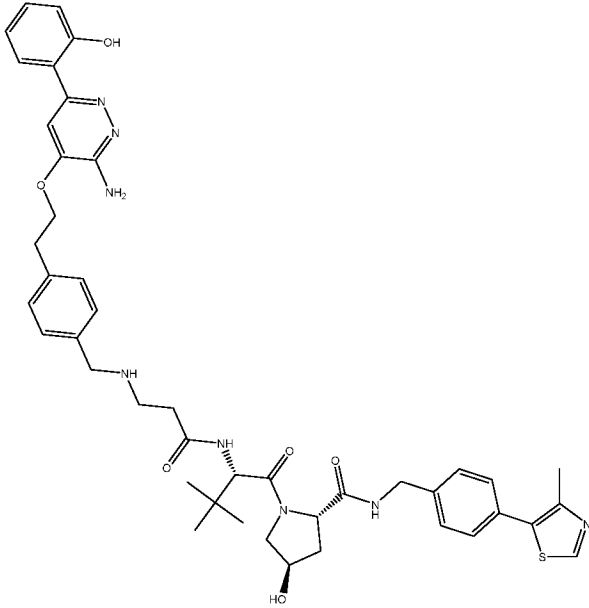
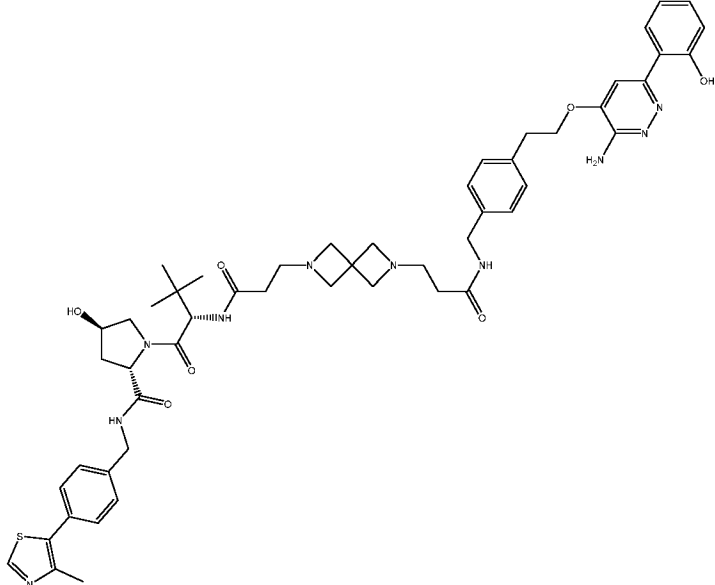
№ соединения	Структура
174	
175	
176	

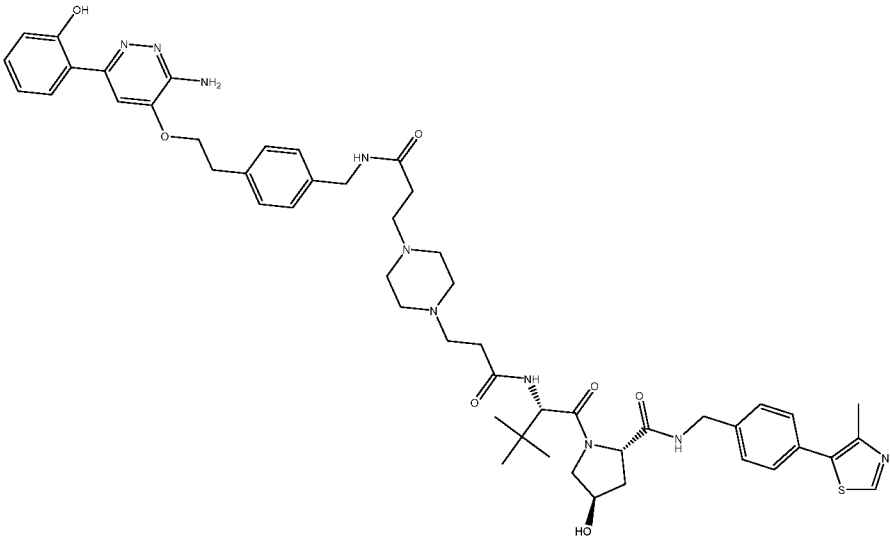
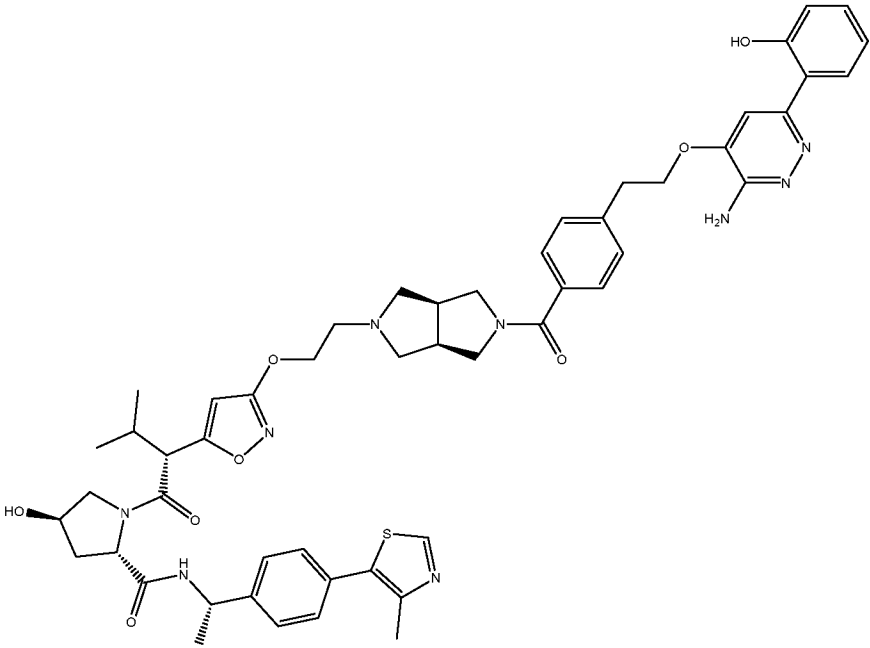
№ соединения	Структура
179	 Chemical structure of compound 179. It features a 2-phenyl-4-aminopyrimidin-5-yl group connected via an ether linkage to a 4-((4-((4-((4-((4-hydroxy-2-methyl-5-(4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)benzyl)amino)butyl)piperidin-1-yl)butyl)amino)butyl)amino)butyl)amino)benzyl)phenyl group. The structure includes a piperidine ring, a pyrrolidine ring with a hydroxyl group, and a thiazole ring.
180	 Chemical structure of compound 180. It features a 2-phenyl-4-aminopyrimidin-5-yl group connected via an ether linkage to a 4-((4-((4-((4-((4-hydroxy-2-methyl-5-(4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)benzyl)amino)butyl)piperidin-1-yl)butyl)amino)butyl)amino)benzyl)phenyl group. The structure includes a piperidine ring, a pyrrolidine ring with a hydroxyl group, and a thiazole ring.

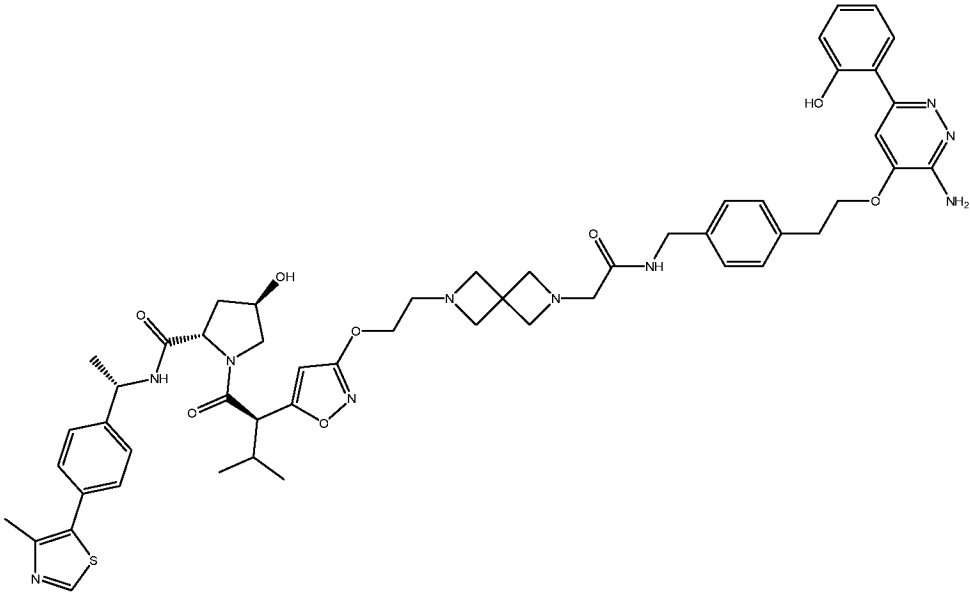
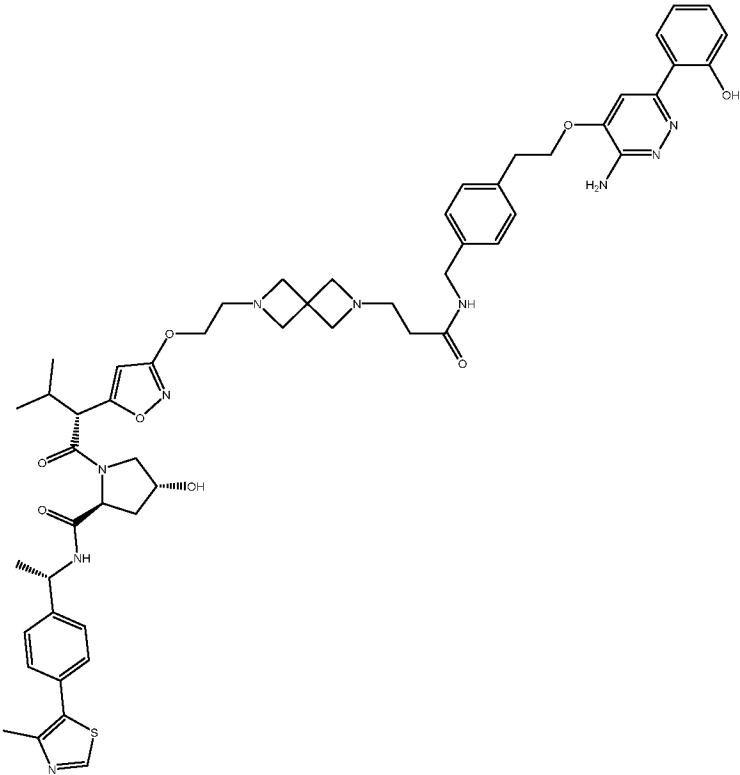
№ соеди нения	Структура
181	 Chemical structure of compound 181. It features a 2-hydroxyphenyl group connected via an ether linkage to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has an amino group at position 4 and is linked at position 6 to a benzyl group. This benzyl group is connected via an amide bond to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via an amide bond to a pyrrolidine ring, which has a hydroxyl group at position 2 and is substituted with a tert-butyl group. The pyrrolidine ring is also connected via an amide bond to a benzyl group, which is linked to a thiazole ring.
182	 Chemical structure of compound 182. It features a thiazole ring connected via a benzyl group to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring has a hydroxyl group at position 2 and is substituted with a tert-butyl group. The pyrrolidine ring is further connected via an amide bond to a cyclobutane ring. The cyclobutane ring is connected via an amide bond to a benzyl group, which is linked to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has an amino group at position 4 and is linked at position 6 to a benzyl group, which is connected via an ether linkage to a phenol ring.

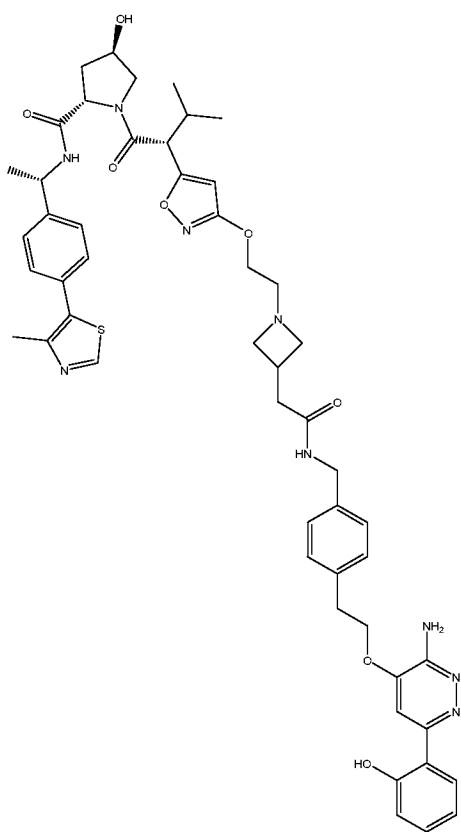
[illegible]

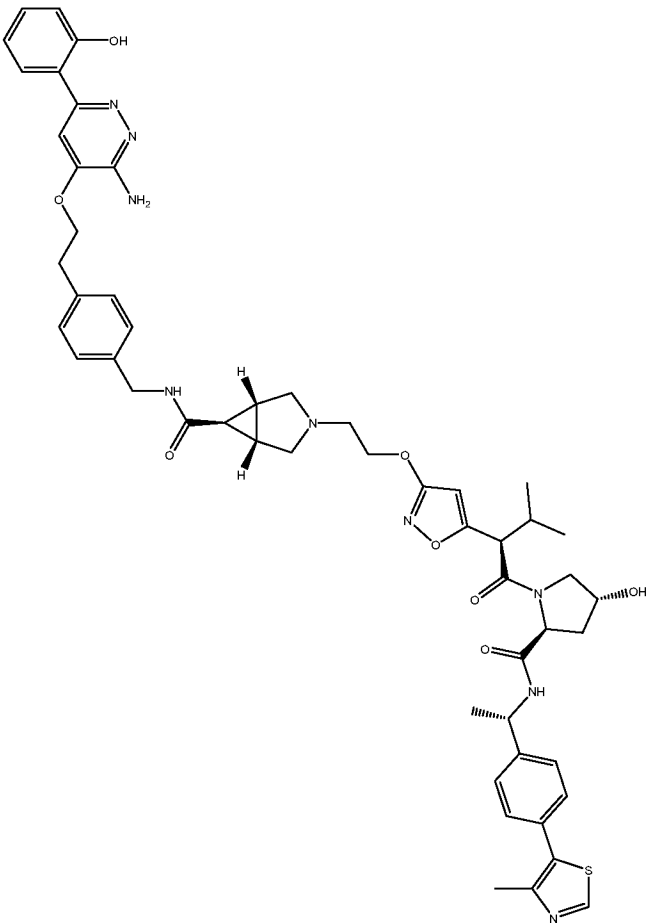
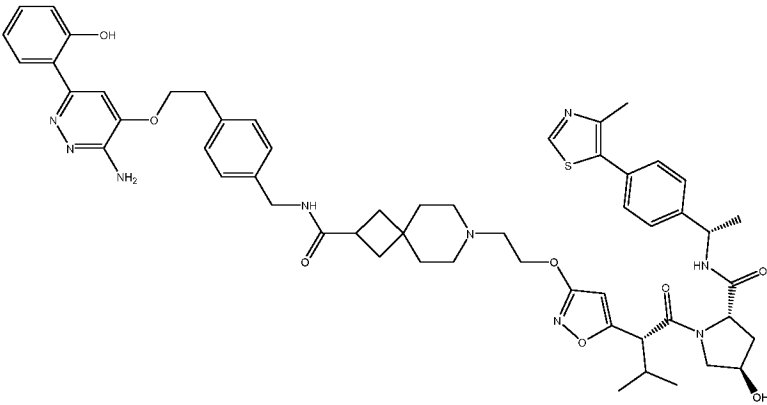
№ соединения	Структура
185	 Chemical structure of compound 185. It features a 2-phenyl-4-amino-6-(4-(2-((1S,2S)-2-hydroxy-2-((2S)-2-((2S)-2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-1,4-dihydropyridin-1-yl)-1-oxo-3-oxopropyl)piperidin-1-yl)propanoyl)phenyl)oxy-3,4-dihydropyrimidin-5(1H)-one moiety. This is connected via an amide bond to a 4-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group.
186	 Chemical structure of compound 186. It features a 2-phenyl-4-amino-6-(4-(2-((1S,2S)-2-hydroxy-2-((2S)-2-((2S)-2-hydroxy-2-methyl-3-oxo-1,4-dihydropyridin-1-yl)-1-oxo-3-oxopropyl)piperidin-1-yl)propanoyl)phenyl)oxy-3,4-dihydropyrimidin-5(1H)-one moiety. This is connected via an amide bond to a 4-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group.

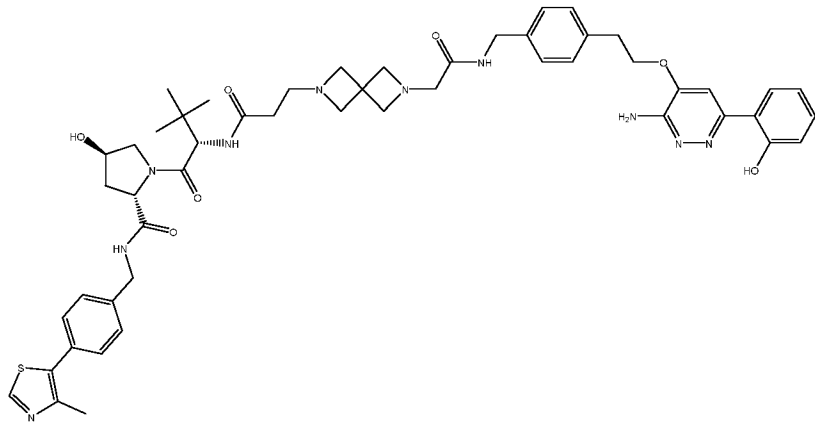
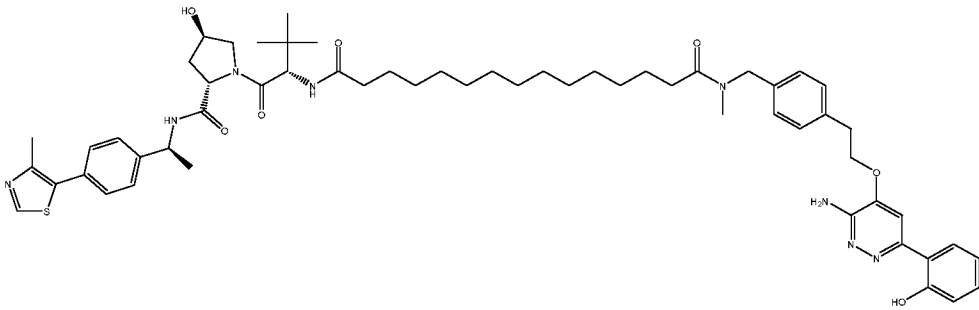
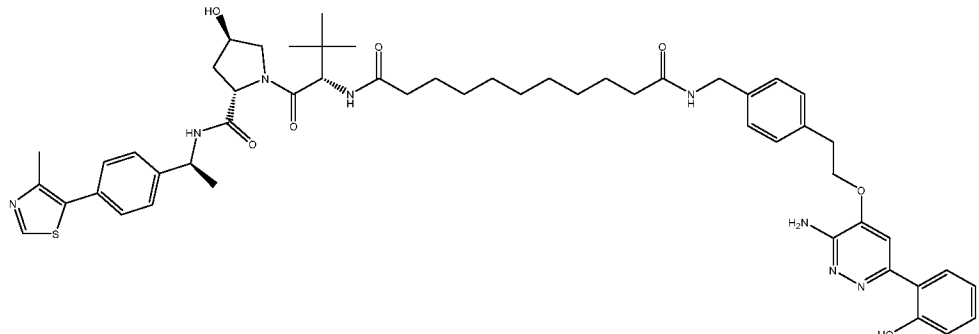
№ соединения	Структура
187	 Chemical structure of compound 187. It features a central piperidine ring with a hydroxyl group at the 3-position and a tert-butyl group at the 4-position. The piperidine ring is substituted with a 2-amino-4-(4-(2-(4-hydroxyphenyl)ethoxy)phenyl)pyrimidin-5-yl group at the 1-position and a 2-(4-(2-(4-(2-(4-hydroxyphenyl)ethoxy)phenyl)ethoxy)phenyl)ethyl group at the 2-position.
188	 Chemical structure of compound 188. It features a central piperidine ring with a hydroxyl group at the 3-position and a tert-butyl group at the 4-position. The piperidine ring is substituted with a 2-(4-(2-(4-(2-(4-hydroxyphenyl)ethoxy)phenyl)ethoxy)phenyl)ethyl group at the 1-position and a 2-(4-(2-(4-(2-(4-hydroxyphenyl)ethoxy)phenyl)ethoxy)phenyl)ethyl group at the 2-position.

№ соеди нения	Структура
189	 Chemical structure of compound 189. It features a 2-hydroxyphenyl group connected to a pyrazole ring. The pyrazole ring has an amino group at position 3 and a 2-(4-(benzylcarbamoyl)piperidin-1-yl)ethoxy group at position 4. The benzyl group is part of a carbamate linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a chain containing a secondary amide, a quaternary carbon with two methyl groups, and a pyrrolidine ring with a hydroxyl group. The pyrrolidine ring is also connected to a carbamate linkage with a 4-(2-methylthiazol-5-yl)phenyl group.
190	 Chemical structure of compound 190. It features a 2-hydroxyphenyl group connected to a pyrazole ring. The pyrazole ring has an amino group at position 3 and a 2-(4-(benzylcarbamoyl)indoline-1-yl)ethoxy group at position 4. The benzyl group is part of a carbamate linkage to an indoline ring. The indoline ring is further connected to a chain containing a secondary amide, a quaternary carbon with two methyl groups, and a pyrrolidine ring with a hydroxyl group. The pyrrolidine ring is also connected to a carbamate linkage with a 4-(2-methylthiazol-5-yl)phenyl group.

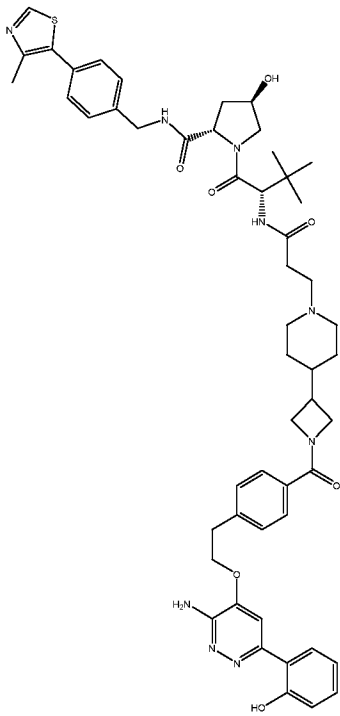
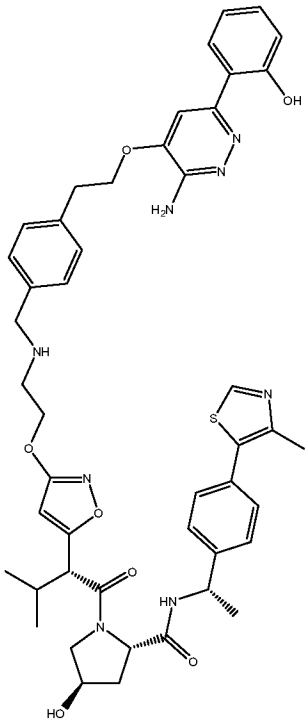
№ соеди нения	Структура
191	 <chem>CC1=CN=C(C=C1)c2ccc(cc2)C[C@H](N)C(=O)N[C@@H]3CC[C@H](C(=O)N[C@@H](C(C)C)c4ocnc4OCCN5CC6CCN(CC6)CC5)C3</chem>
192	 <chem>CC1=CN=C(C=C1)c2ccc(cc2)C[C@H](N)C(=O)N[C@@H]3CC[C@H](C(=O)N[C@@H](C(C)C)c4ocnc4OCCN5CC6CCN(CC6)CC5)C3</chem>

№ соединения	Структура
193	 The chemical structure of compound 193 is a complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. This ring is substituted with a hydroxyl group (OH) at the 2-position, a carbonyl group (C=O) at the 3-position, and a carbonyl group (C=O) at the 4-position. The carbonyl group at the 3-position is linked to a phenyl ring, which is further substituted with a thiazole ring. The carbonyl group at the 4-position is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a methoxy group (OCH3). The pyrazole ring is also linked to a piperidine ring, which is further substituted with a carbonyl group (C=O). This carbonyl group is linked to a benzyl group, which is further substituted with a 4-aminophenyl group. The 4-aminophenyl group is further substituted with a hydroxyl group (OH).

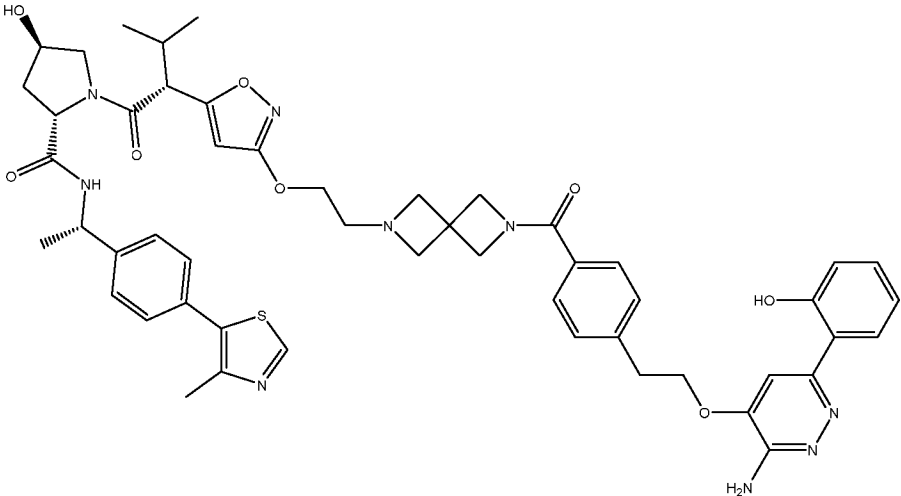
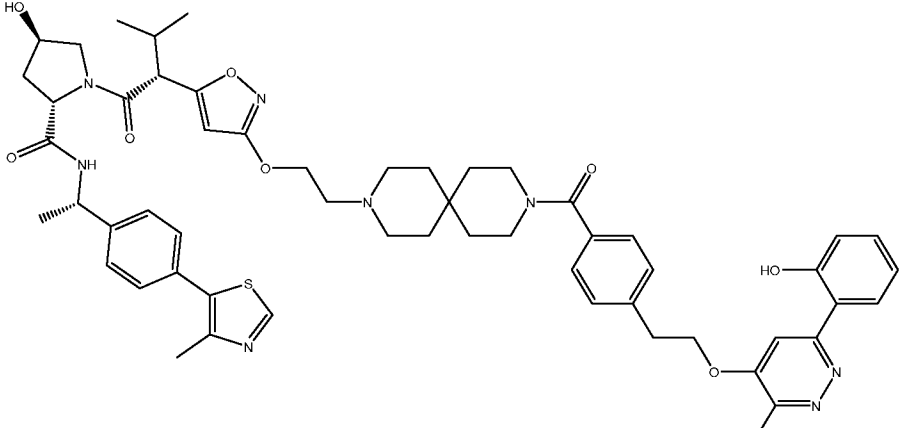
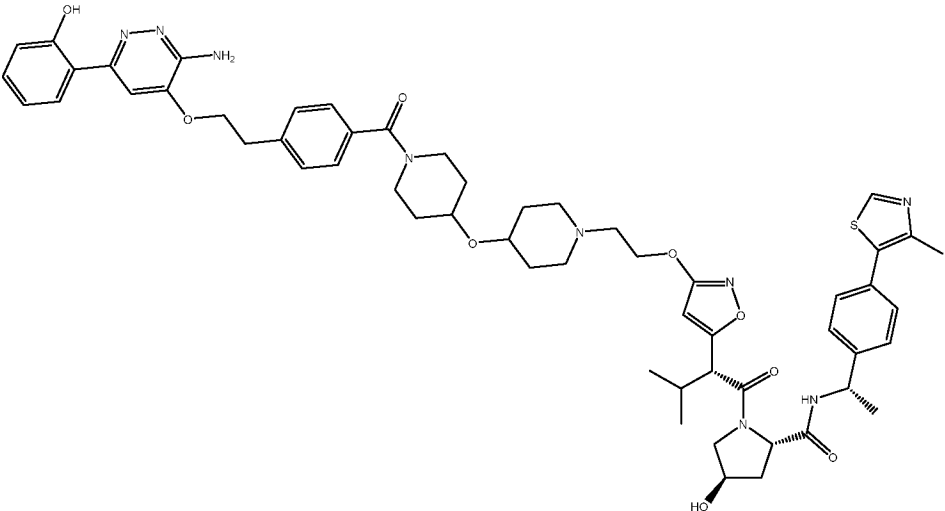
№ соеди нения	Структура
194	
195	

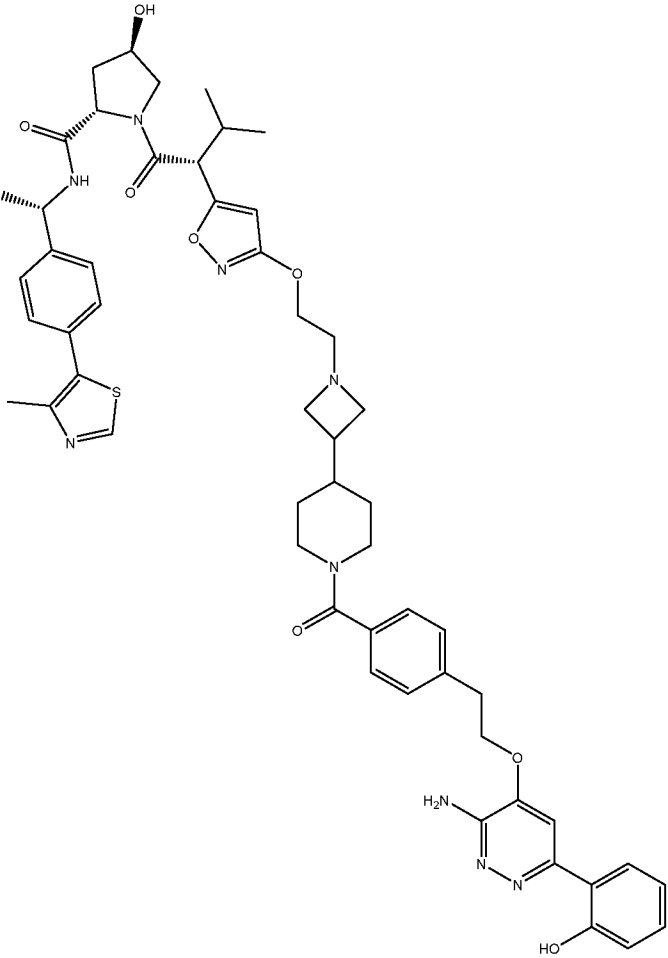
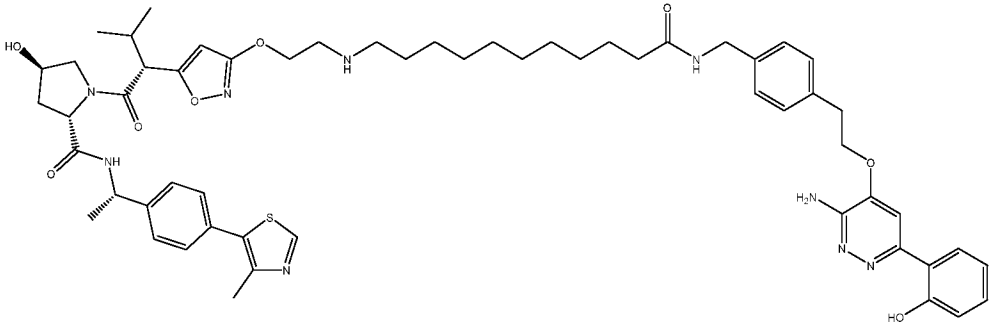
№ соеди нения	Структура
196	
197	
198	

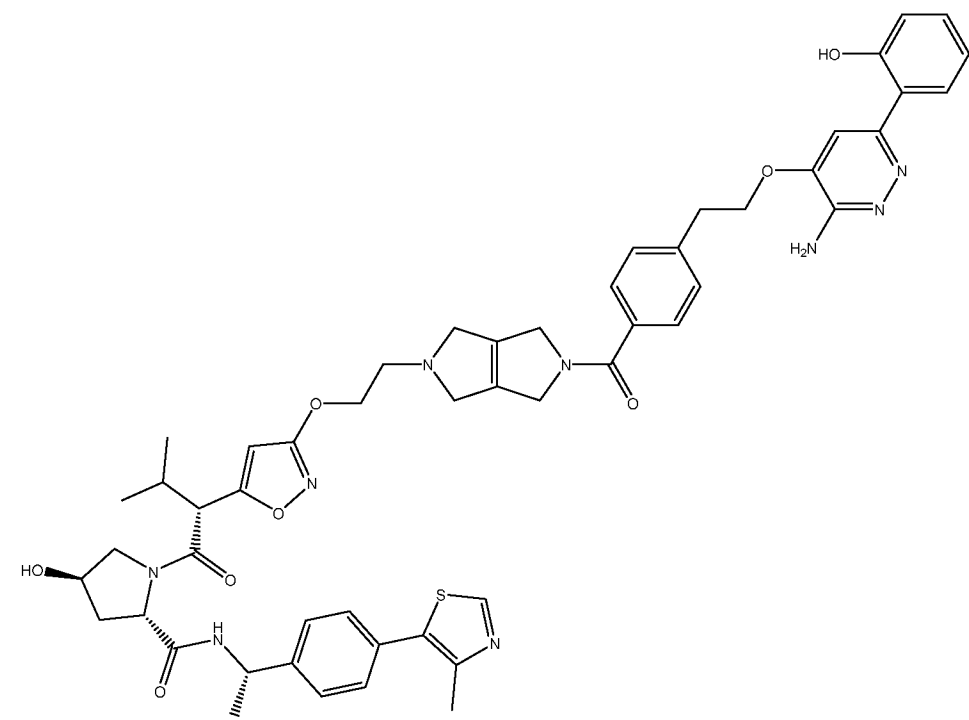
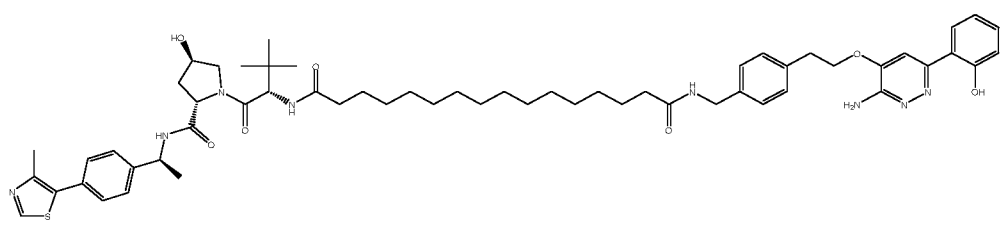
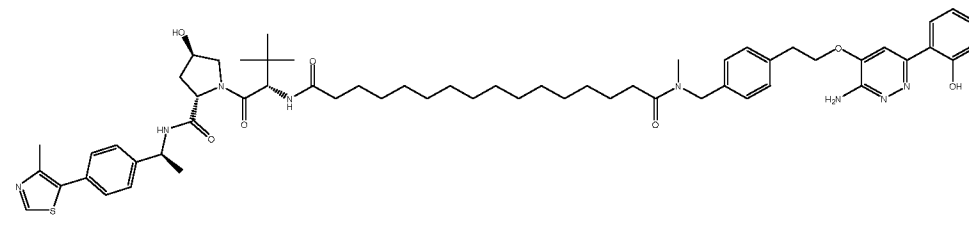
№ соединения	Структура
201	
202	
203	

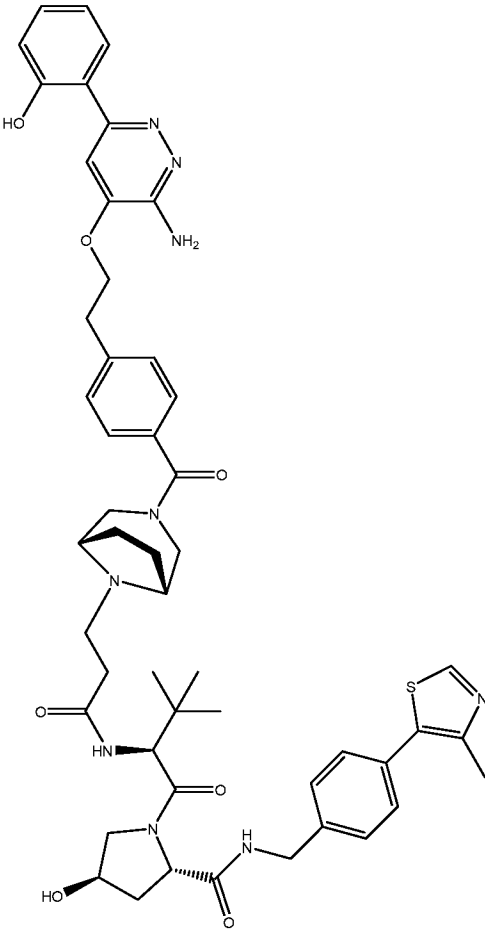
№ соеди нения	Структура
204	 Chemical structure of compound 204. It features a central pyrrolidine ring substituted with a 4-(4-methylthiazol-2-yl)benzyl group, a hydroxyl group, and a complex side chain. The side chain includes a tert-butyl group, a carbamate, a piperidine ring, a cyclopropane ring, a benzoyl group, and a 4-(2-amino-5-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yloxy)benzyl group.
205	 Chemical structure of compound 205. It features a central pyrrolidine ring substituted with a hydroxyl group, an isopropyl group, and a complex side chain. The side chain includes a carbamate, a furan ring, a 4-(2-amino-5-(2-hydroxyphenyl)pyridin-4-yloxy)benzyl group, and a 4-(4-methylthiazol-2-yl)benzyl group.

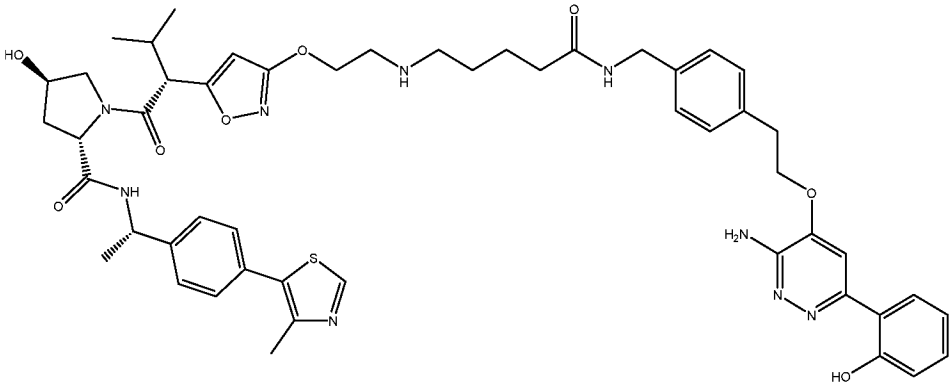
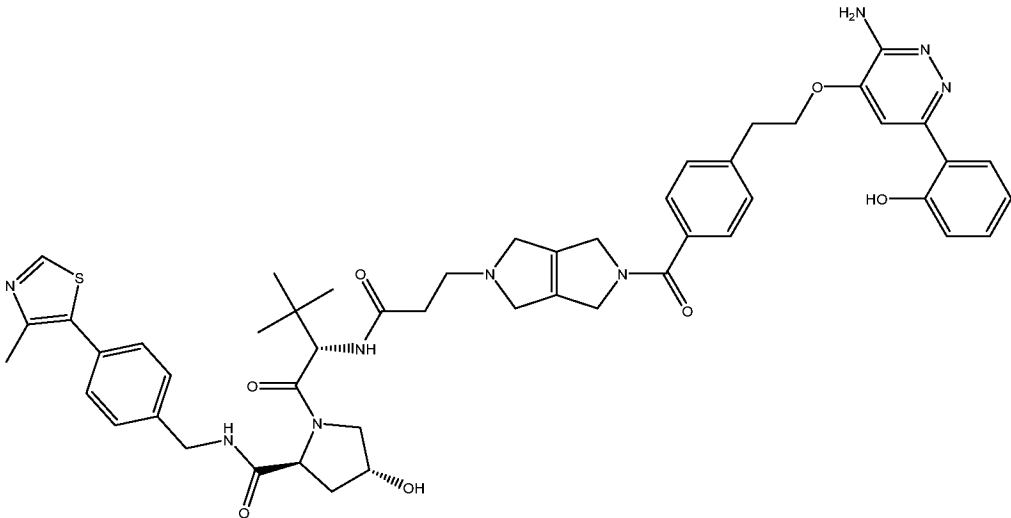
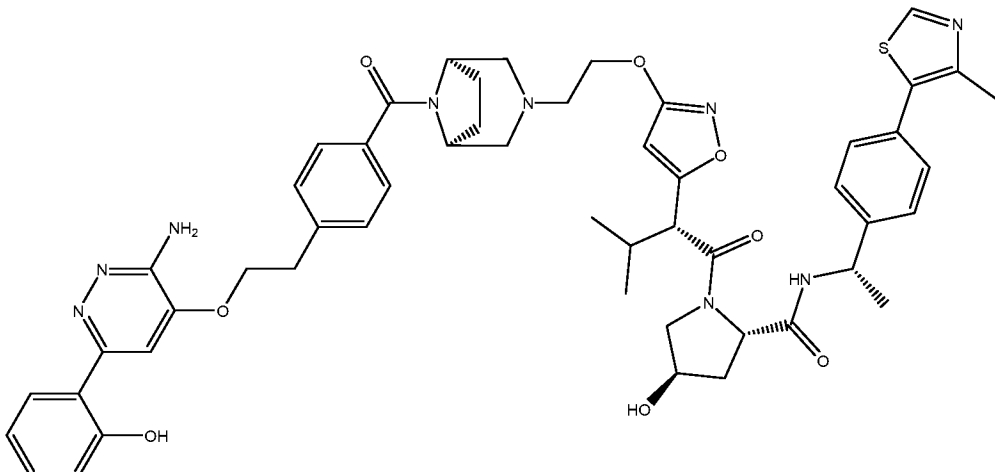
№ соеди нения	Структура
206	
207	

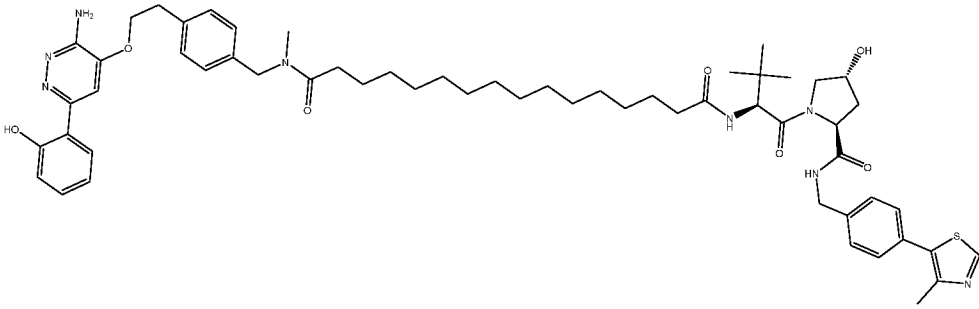
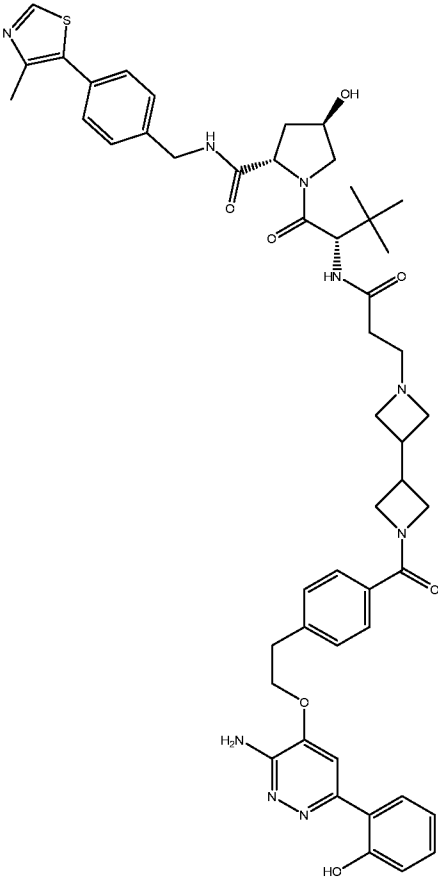
№ соеди нения	Структура
208	
209	
210	

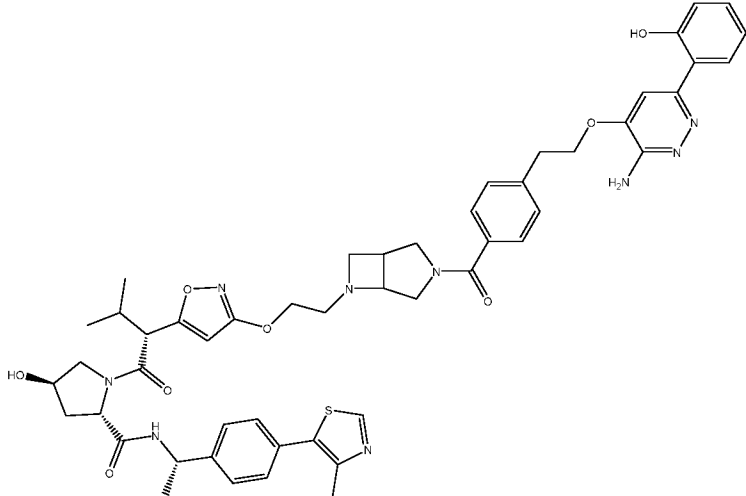
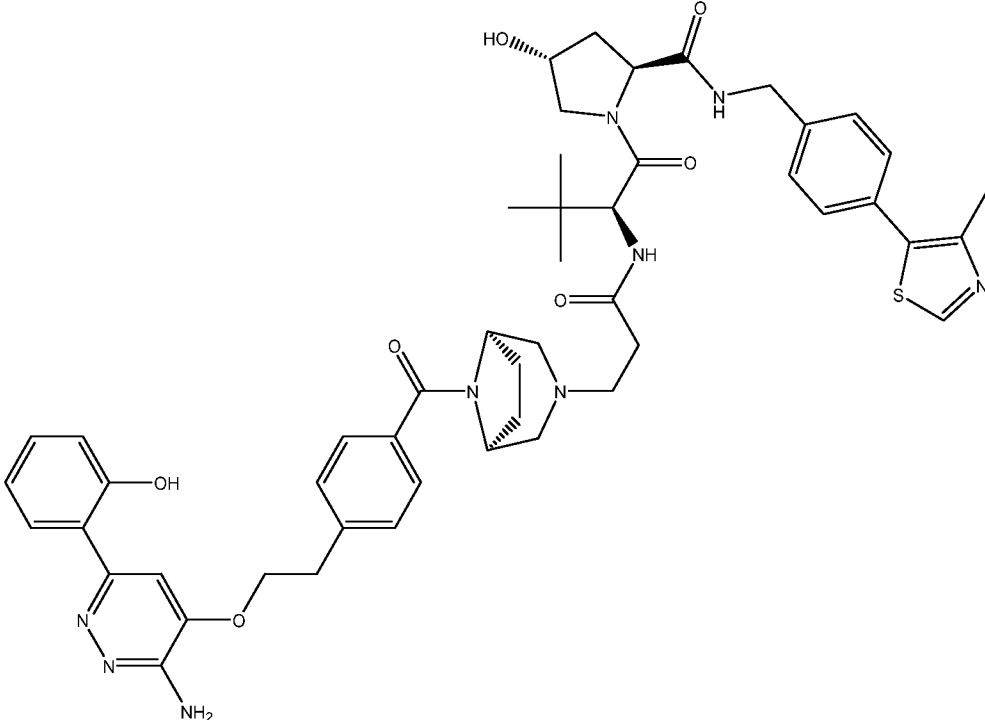
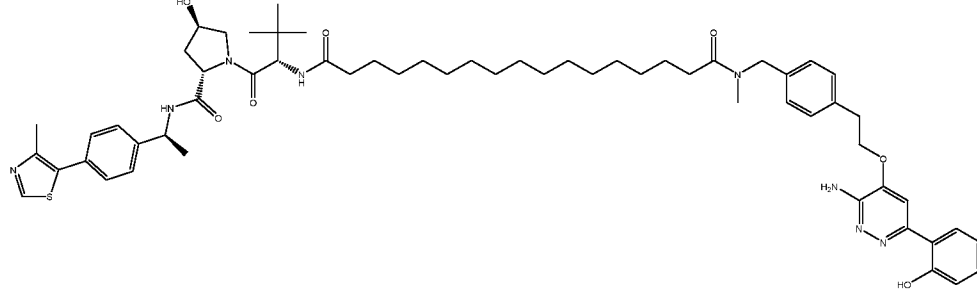
№ соеди нения	Структура
211	 Chemical structure of compound 211. It features a 4-methyl-5-(4-methylphenyl)thiazole ring connected via an amide bond to a 4-hydroxy-2-methylpyrrolidine ring. This pyrrolidine is further connected via an amide bond to a 4-isopropyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzoxazole ring. The benzoxazole is linked through an ether bridge to a 4-(4-(2-((4-aminophenyl)methyl)oxyphenyl)-1-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzoxazole ring. The piperidine ring is connected via an amide bond to a 4-(4-(2-((4-aminophenyl)methyl)oxyphenyl)-1-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzoxazole ring.
212	 Chemical structure of compound 212. It features a 4-methyl-5-(4-methylphenyl)thiazole ring connected via an amide bond to a 4-hydroxy-2-methylpyrrolidine ring. This pyrrolidine is further connected via an amide bond to a 4-isopropyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzoxazole ring. The benzoxazole is linked through an ether bridge to a 4-(4-(2-((4-aminophenyl)methyl)oxyphenyl)-1-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzoxazole ring. The piperidine ring is connected via an amide bond to a 4-(4-(2-((4-aminophenyl)methyl)oxyphenyl)-1-piperidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzoxazole ring.

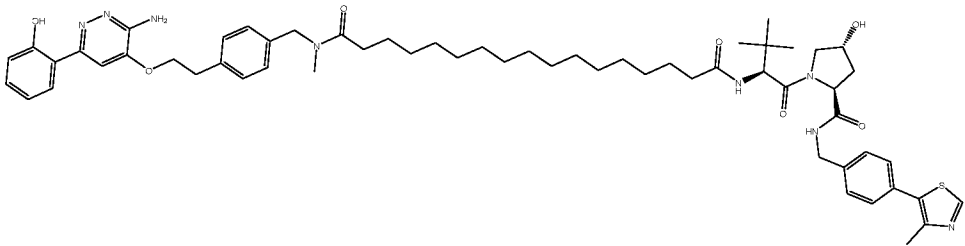
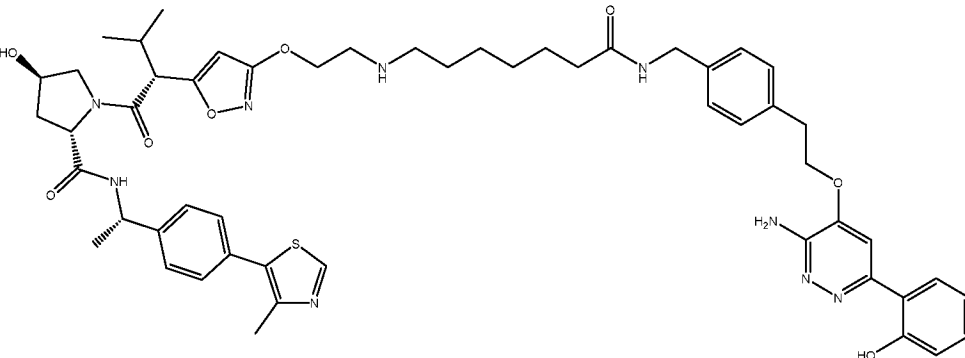
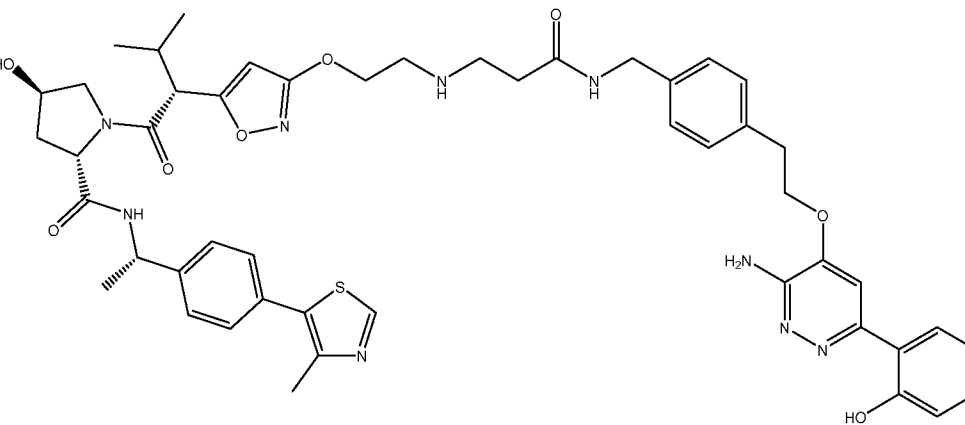
№ соеди нения	Структура
213	
214	
215	

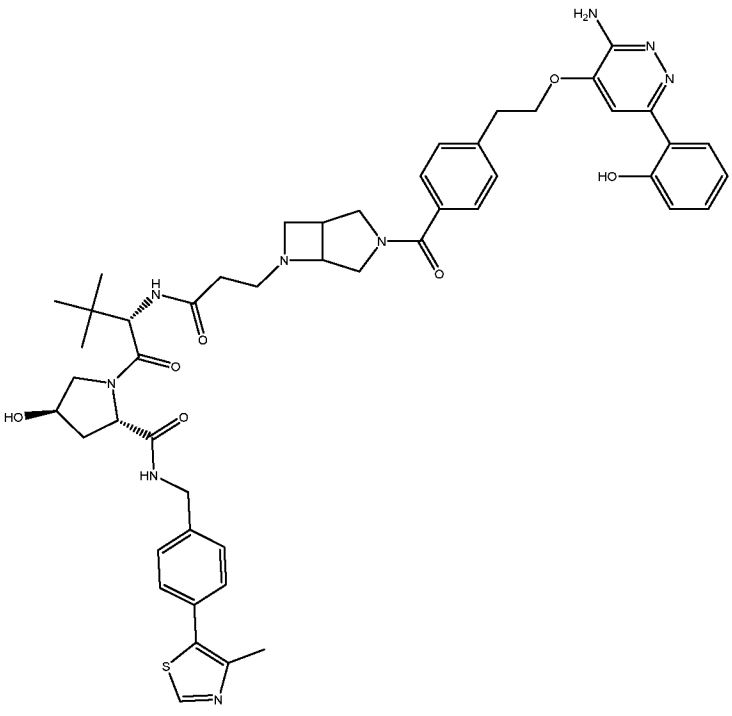
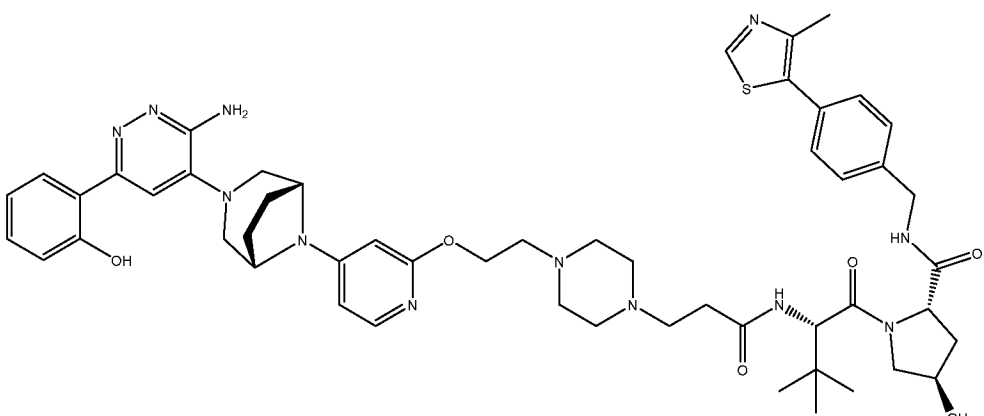
№ соеди нения	Структура
216	 <chem>CC1=CN=C(C=C1C2=CC=CC=C2NC(=O)NCC3C4=CC=CC=C4C(=O)N3C5C6C7C8C9C5C6C7C8C9C(=O)NCC10C11C12C13C10C11C12C13C(=O)NCC14C15C16C17C14C15C16C17C(=O)NCC18C19C20C21C18C19C20C21C(=O)NCC22C23C24C25C22C23C24C25C(=O)NCC26C27C28C29C26C27C28C29C(=O)NCC30C31C32C33C30C31C32C33C(=O)NCC34C35C36C37C34C35C36C37C(=O)NCC38C39C40C41C38C39C40C41C(=O)NCC42C43C44C45C42C43C44C45C(=O)NCC46C47C48C49C46C47C48C49C(=O)NCC50C51C52C53C50C51C52C53C(=O)NCC54C55C56C57C54C55C56C57C(=O)NCC58C59C60C61C58C59C60C61C(=O)NCC62C63C64C65C62C63C64C65C(=O)NCC66C67C68C69C66C67C68C69C(=O)NCC70C71C72C73C70C71C72C73C(=O)NCC74C75C76C77C74C75C76C77C(=O)NCC78C79C80C81C78C79C80C81C(=O)NCC82C83C84C85C82C83C84C85C(=O)NCC86C87C88C89C86C87C88C89C(=O)NCC90C91C92C93C90C91C92C93C(=O)NCC94C95C96C97C94C95C96C97C(=O)NCC98C99C100C101C98C99C100C101C(=O)NCC102C103C104C105C102C103C104C105C(=O)NCC106C107C108C109C106C107C108C109C(=O)NCC110C111C112C113C110C111C112C113C(=O)NCC114C115C116C117C114C115C116C117C(=O)NCC118C119C120C121C118C119C120C121C(=O)NCC122C123C124C125C122C123C124C125C(=O)NCC126C127C128C129C126C127C128C129C(=O)NCC130C131C132C133C130C131C132C133C(=O)NCC134C135C136C137C134C135C136C137C(=O)NCC138C139C140C141C138C139C140C141C(=O)NCC142C143C144C145C142C143C144C145C(=O)NCC146C147C148C149C146C147C148C149C(=O)NCC150C151C152C153C150C151C152C153C(=O)NCC154C155C156C157C154C155C156C157C(=O)NCC158C159C160C161C158C159C160C161C(=O)NCC162C163C164C165C162C163C164C165C(=O)NCC166C167C168C169C166C167C168C169C(=O)NCC170C171C172C173C170C171C172C173C(=O)NCC174C175C176C177C174C175C176C177C(=O)NCC178C179C180C181C178C179C180C181C(=O)NCC182C183C184C185C182C183C184C185C(=O)NCC186C187C188C189C186C187C188C189C(=O)NCC190C191C192C193C190C191C192C193C(=O)NCC194C195C196C197C194C195C196C197C(=O)NCC198C199C200C201C198C199C200C201C(=O)NCC202C203C204C205C202C203C204C205C(=O)NCC206C207C208C209C206C207C208C209C(=O)NCC210C211C212C213C210C211C212C213C(=O)NCC214C215C216C217C214C215C216C217C(=O)NCC218C219C220C221C218C219C220C221C(=O)NCC222C223C224C225C222C223C224C225C(=O)NCC226C227C228C229C226C227C228C229C(=O)NCC230C231C232C233C230C231C232C233C(=O)NCC234C235C236C237C234C235C236C237C(=O)NCC238C239C240C241C238C239C240C241C(=O)NCC242C243C244C245C242C243C244C245C(=O)NCC246C247C248C249C246C247C248C249C(=O)NCC250C251C252C253C250C251C252C253C(=O)NCC254C255C256C257C254C255C256C257C(=O)NCC258C259C260C261C258C259C260C261C(=O)NCC262C263C264C265C262C263C264C265C(=O)NCC266C267C268C269C266C267C268C269C(=O)NCC270C271C272C273C270C271C272C273C(=O)NCC274C275C276C277C274C275C276C277C(=O)NCC278C279C280C281C278C279C280C281C(=O)NCC282C283C284C285C282C283C284C285C(=O)NCC286C287C288C289C286C287C288C289C(=O)NCC290C291C292C293C290C291C292C293C(=O)NCC294C295C296C297C294C295C296C297C(=O)NCC298C299C300C301C298C299C300C301C(=O)NCC302C303C304C305C302C303C304C305C(=O)NCC306C307C308C309C306C307C308C309C(=O)NCC310C311C312C313C310C311C312C313C(=O)NCC314C315C316C317C314C315C316C317C(=O)NCC318C319C320C321C318C319C320C321C(=O)NCC322C323C324C325C322C323C324C325C(=O)NCC326C327C328C329C326C327C328C329C(=O)NCC330C331C332C333C330C331C332C333C(=O)NCC334C335C336C337C334C335C336C337C(=O)NCC338C339C340C341C338C339C340C341C(=O)NCC342C343C344C345C342C343C344C345C(=O)NCC346C347C348C349C346C347C348C349C(=O)NCC350C351C352C353C350C351C352C353C(=O)NCC354C355C356C357C354C355C356C357C(=O)NCC358C359C360C361C358C359C360C361C(=O)NCC362C363C364C365C362C363C364C365C(=O)NCC366C367C368C369C366C367C368C369C(=O)NCC370C371C372C373C370C371C372C373C(=O)NCC374C375C376C377C374C375C376C377C(=O)NCC378C379C380C381C378C379C380C381C(=O)NCC382C383C384C385C382C383C384C385C(=O)NCC386C387C388C389C386C387C388C389C(=O)NCC390C391C392C393C390C391C392C393C(=O)NCC394C395C396C397C394C395C396C397C(=O)NCC398C399C400C401C398C399C400C401C(=O)NCC402C403C404C405C402C403C404C405C(=O)NCC406C407C408C409C406C407C408C409C(=O)NCC410C411C412C413C410C411C412C413C(=O)NCC414C415C416C417C414C415C416C417C(=O)NCC418C419C420C421C418C419C420C421C(=O)NCC422C423C424C425C422C423C424C425C(=O)NCC426C427C428C429C426C427C428C429C(=O)NCC430C431C432C433C430C431C432C433C(=O)NCC434C435C436C437C434C435C436C437C(=O)NCC438C439C440C441C438C439C440C441C(=O)NCC442C443C444C445C442C443C444C445C(=O)NCC446C447C448C449C446C447C448C449C(=O)NCC450C451C452C453C450C451C452C453C(=O)NCC454C455C456C457C454C455C456C457C(=O)NCC458C459C460C461C458C459C460C461C(=O)NCC462C463C464C465C462C463C464C465C(=O)NCC466C467C468C469C466C467C468C469C(=O)NCC470C471C472C473C470C471C472C473C(=O)NCC474C475C476C477C474C475C476C477C(=O)NCC478C479C480C481C478C479C480C481C(=O)NCC482C483C484C485C482C483C484C485C(=O)NCC486C487C488C489C486C487C488C489C(=O)NCC490C491C492C493C490C491C492C493C(=O)NCC494C495C496C497C494C495C496C497C(=O)NCC498C499C500C501C498C499C500C501C(=O)NCC502C503C504C505C502C503C504C505C(=O)NCC506C507C508C509C506C507C508C509C(=O)NCC510C511C512C513C510C511C512C513C(=O)NCC514C515C516C517C514C515C516C517C(=O)NCC518C519C520C521C518C519C520C521C(=O)NCC522C523C524C525C522C523C524C525C(=O)NCC526C527C528C529C526C527C528C529C(=O)NCC530C531C532C533C530C531C532C533C(=O)NCC534C535C536C537C534C535C536C537C(=O)NCC538C539C540C541C538C539C540C541C(=O)NCC542C543C544C545C542C543C544C545C(=O)NCC546C547C548C549C546C547C548C549C(=O)NCC550C551C552C553C550C551C552C553C(=O)NCC554C555C556C557C554C555C556C557C(=O)NCC558C559C560C561C558C559C560C561C(=O)NCC562C563C564C565C562C563C564C565C(=O)NCC566C567C568C569C566C567C568C569C(=O)NCC570C571C572C573C570C571C572C573C(=O)NCC574C575C576C577C574C575C576C577C(=O)NCC578C579C580C581C578C579C580C581C(=O)NCC582C583C584C585C582C583C584C585C(=O)NCC586C587C588C589C586C587C588C589C(=O)NCC590C591C592C593C590C591C592C593C(=O)NCC594C595C596C597C594C595C596C597C(=O)NCC598C599C600C601C598C599C600C601C(=O)NCC602C603C604C605C602C603C604C605C(=O)NCC606C607C608C609C606C607C608C609C(=O)NCC610C611C612C613C610C611C612C613C(=O)NCC614C615C616C617C614C615C616C617C(=O)NCC618C619C620C621C618C619C620C621C(=O)NCC622C623C624C625C622C623C624C625C(=O)NCC626C627C628C629C626C627C628C629C(=O)NCC630C631C632C633C630C631C632C633C(=O)NCC634C635C636C637C634C635C636C637C(=O)NCC638C639C640C641C638C639C640C641C(=O)NCC642C643C644C645C642C643C644C645C(=O)NCC646C647C648C649C646C647C648C649C(=O)NCC650C651C652C653C650C651C652C653C(=O)NCC654C655C656C657C654C655C656C657C(=O)NCC658C659C660C661C658C659C660C661C(=O)NCC662C663C664C665C662C663C664C665C(=O)NCC666C667C668C669C666C667C668C669C(=O)NCC670C671C672C673C670C671C672C673C(=O)NCC674C675C676C677C674C675C676C677C(=O)NCC678C679C680C681C678C679C680C681C(=O)NCC682C683C684C685C682C683C684C685C(=O)NCC686C687C688C689C686C687C688C689C(=O)NCC690C691C692C693C690C691C692C693C(=O)NCC694C695C696C697C694C695C696C697C(=O)NCC698C699C700C701C698C699C700C701C(=O)NCC702C703C704C705C702C703C704C705C(=O)NCC706C707C708C709C706C707C708C709C(=O)NCC710C711C712C713C710C711C712C713C(=O)NCC714C715C716C717C714C715C716C717C(=O)NCC718C719C720C721C718C719C720C721C(=O)NCC722C723C724C725C722C723C724C725C(=O)NCC726C727C728C729C726C727C728C729C(=O)NCC730C731C732C733C730C731C732C733C(=O)NCC734C735C736C737C734C735C736C737C(=O)NCC738C739C740C741C738C739C740C741C(=O)NCC742C743C744C745C742C743C744C745C(=O)NCC746C747C748C749C746C747C748C749C(=O)NCC750C751C752C753C750C751C752C753C(=O)NCC754C755C756C757C754C755C756C757C(=O)NCC758C759C760C761C758C759C760C761C(=O)NCC762C763C764C765C762C763C764C765C(=O)NCC766C767C768C769C766C767C768C769C(=O)NCC770C771C772C773C770C771C772C773C(=O)NCC774C775C776C777C774C775C776C777C(=O)NCC778C779C780C781C778C779C780C781C(=O)NCC782C783C784C785C782C783C784C785C(=O)NCC786C787C788C789C786C787C788C789C(=O)NCC790C791C792C793C790C791C792C793C(=O)NCC794C795C796C797C794C795C796C797C(=O)NCC798C799C800C801C798C799C800C801C(=O)NCC802C803C804C805C802C803C804C805C(=O)NCC806C807C808C809C806C807C808C809C(=O)NCC810C811C812C813C810C811C812C813C(=O)NCC814C815C816C817C814C815C816C817C(=O)NCC818C819C820C821C818C819C820C821C(=O)NCC822C823C824C825C822C823C824C825C(=O)NCC826C827C828C829C826C827C828C829C(=O)NCC830C831C832C833C830C831C832C833C(=O)NCC834C835C836C837C834C835C836C837C(=O)NCC838C839C840C841C838C839C840C841C(=O)NCC842C843C844C845C842C843C844C845C(=O)NCC846C847C848C849C846C847C848C849C(=O)NCC850C851C852C853C850C851C852C853C(=O)NCC854C855C856C857C854C855C856C857C(=O)NCC858C859C860C861C858C859C860C861C(=O)NCC862C863C864C865C862C863C864C865C(=O)NCC866C867C868C869C866C867C868C869C(=O)NCC870C871C872C873C870C871C872C873C(=O)NCC874C875C876C877C874C875C876C877C(=O)NCC878C879C880C881C878C879C880C881C(=O)NCC882C883C884C885C882C883C884C885C(=O)NCC886C887C888C889C886C887C888C889C(=O)NCC890C891C892C893C890C891C892C893C(=O)NCC894C895C896C897C894C895C896C897C(=O)NCC898C899C900C901C898C899C900C901C(=O)NCC902C903C904C905C902C903C904C905C(=O)NCC906C907C908C909C906C907C908C909C(=O)NCC910C911C912C913C910C911C912C913C(=O)NCC914C915C916C917C914C915C916C917C(=O)NCC918C919C920C921C918C919C920C921C(=O)NCC922C923C924C925C922C923C924C925C(=O)NCC926C927C928C929C926C927C928C929C(=O)NCC930C931C932C933C930C931C932C933C(=O)NCC934C935C936C937C934C935C936C937C(=O)NCC938C939C940C941C938C939C940C941C(=O)NCC942C943C944C945C942C943C944C945C(=O)NCC946C947C948C949C946C947C948C949C(=O)NCC950C951C952C953C950C951C952C953C(=O)NCC954C955C956C957C954C955C956C957C(=O)NCC958C959C960C961C958C959C960C961C(=O)NCC962C963C964C965C962C963C964C965C(=O)NCC966C967C968C969C966C967C968C969C(=O)NCC970C971C972C973C970C971C972C973C(=O)NCC974C975C976C977C974C975C976C977C(=O)NCC978C979C980C981C978C979C980C981C(=O)NCC982C983C984C985C982C983C984C985C(=O)NCC986C987C988C989C986C987C988C989C(=O)NCC990C991C992C993C990C991C992C993C(=O)NCC994C995C996C997C994C995C996C997C(=O)NCC998C999C1000C1001C998C999C1000C1001C(=O)NCC1002C1003C1004C1005C1002C1003C1004C1005C(=O)NCC1006C1007C1008C1009C1006C1007C1008C1009C(=O)NCC1010C1011C1012C1013C1010C1011C1012C1013C(=O)NCC1014C1015C1016C1017C1014C1015C1016C1017C(=O)NCC1018C1019C1020C1021C1018C1019C1020C1021C(=O)NCC1022C1023C1024C1025C1022C1023C1024C1025C(=O)NCC1026C1027C1028C1029C1026C1027C1028C1029C(=O)NCC1030C1031C1032C1033C1030C1031C1032C1033C(=O)NCC1034C1035C1036C1037C1034C1035C1036C1037C(=O)NCC1038C1039C1040C1041C1038C1039C1040C1041C(=O)NCC1042C1043C1044C1045C1042C1043C1044C1045C(=O)NCC1046C1047C1048C1049C1046C1047C1048C1049C(=O)NCC1050C1051C1052C1053C1050C1051C1052C1053C(=O)NCC1054C1055C1056C1057C1054C1055C1056C1057C(=O)NCC1058C1059C1060C1061C1058C1059C1060C1061C(=O)NCC1062C1063C1064C1065C1062C1063C1064C1065C(=O)NCC1066C1067C1068C1069C1066C1067C1068C1069C(=O)NCC1070C1071C1072C1073C1070C1071C1072C1073C(=O)NCC1074C1075C1076C1077C1074C1075C1076C1077C(=O)NCC1078C1079C1080C1081C1078C1079C1080C1081C(=O)NCC1082C1083C1084C1085C1082C1083C1084C1085C(=O)NCC1086C1087C1088C1089C1086C1087C1088C1089C(=O)NCC1090C1091C1092C1093C1090C1091C1092C1093C(=O)NCC1094C1095C1096C1097C1094C1095C1096C1097C(=O)NCC1098C1099C1100C1101C1098C1099C1100C1101C(=O)NCC1102C1103C1104C1105C1102C1103C1104C1105C(=O)NCC1106C1107C1108C1109C1106C1107C1108C1109C(=O)NCC1110C1111C1112C1113C1110C1111C1112C1113C(=O)NCC1114C1115C1116C1117C1114C1115C1116C1117C(=O)NCC1118C1119C1120C1121C1118C1119C1120C1121C(=O)NCC1122C1123C1124C1125C1122C1123C1124C1125C(=O)NCC1126C1127C1128C1129C1126C1127C1128C1129C(=O)NCC1130C1131C1132C1133C1130C1131C1132C1133C(=O)NCC1134C1135C1136C1137C1134C1135C1136C1137C(=O)NCC1138C1139C1140C1141C1138C1139C1140C1141C(=O)NCC1142C1143C1144C1145C1142C1143C1144C1145C(=O)NCC1146C1147C1148C1149C1146C1147C1148C1149C(=O)NCC1150C1151C1152C1153C1150C1151C1152C1153C(=O)NCC1154C1155C1156C1157C1154C1155C1156C1157C(=O)NCC1158C1159C1160C1161C1158C1159C1160C1161C(=O)NCC1162C1163C1164C1165C1162C1163C1164C1165C(=O)NCC1166C1167C1168C1169C1166C1167C1168C1169C(=O)NCC1170C1171C1172C1173C1170C1171C1172C1173C(=O)NCC1174C1175C1176C1177C1174C1175C1176C1177C(=O)NCC1178C1179C1180C1181C1178C1179C1180C1181C(=O)NCC1182C1183C1184C1185C1182C1183C1184C1185C(=O)NCC1186C1187C1188C1189C1186C1187C1188C1189C(=O)NCC1190C1191C1192C1193C1190C1191C1192C1193C(=O)NCC1194C1195C1196C1197C1194C1195C1196C1197C(=O)NCC1198C1199C1200C1201C1198C1199C1200C1201C(=O)NCC1202C1203C1204C1205C1202C1203C1204C1205C(=O)NCC1206C1207C1208C1209C1206C1207C1208C1209C(=O)NCC1210C1211C1212C1213C1210C1211C1212C1213C(=O)NCC1214C1215C1216C1217C1214C1215C1216C1217C(=O)NCC1218C1219C1220C1221C1218C1219C1220C1221C(=O)NCC1222C1223C1224C1225C1222C1223C1224C1225C(=O)NCC1226C1227C1228C1229C1226C1227C1228C1229C(=O)NCC1230C1231C1232C1233C1230C1231C1232C1233C(=O)NCC1234C1235C1236C1237C1234C1235C1236C1237C(=O)NCC1238C1239C124</chem>

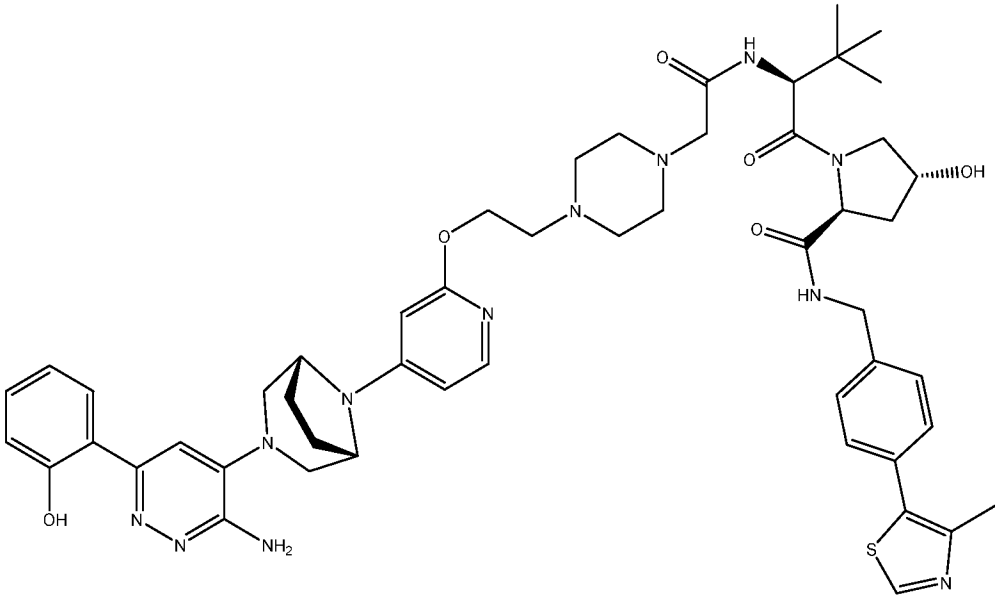
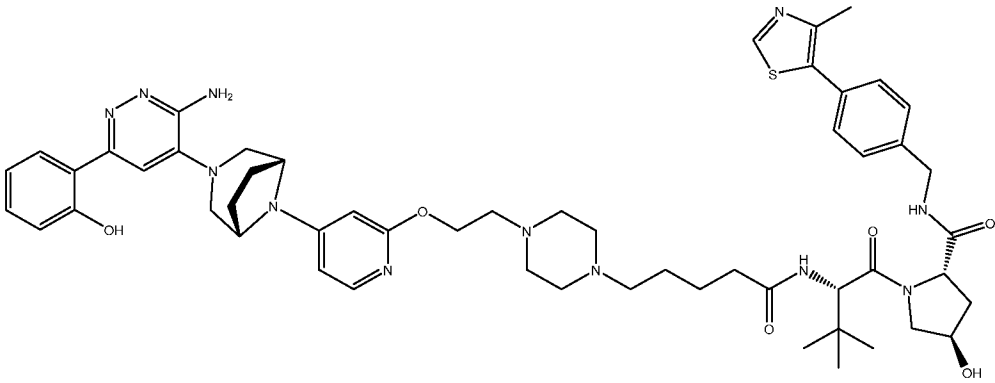
№ соеди нения	Структура
218	
219	
220	

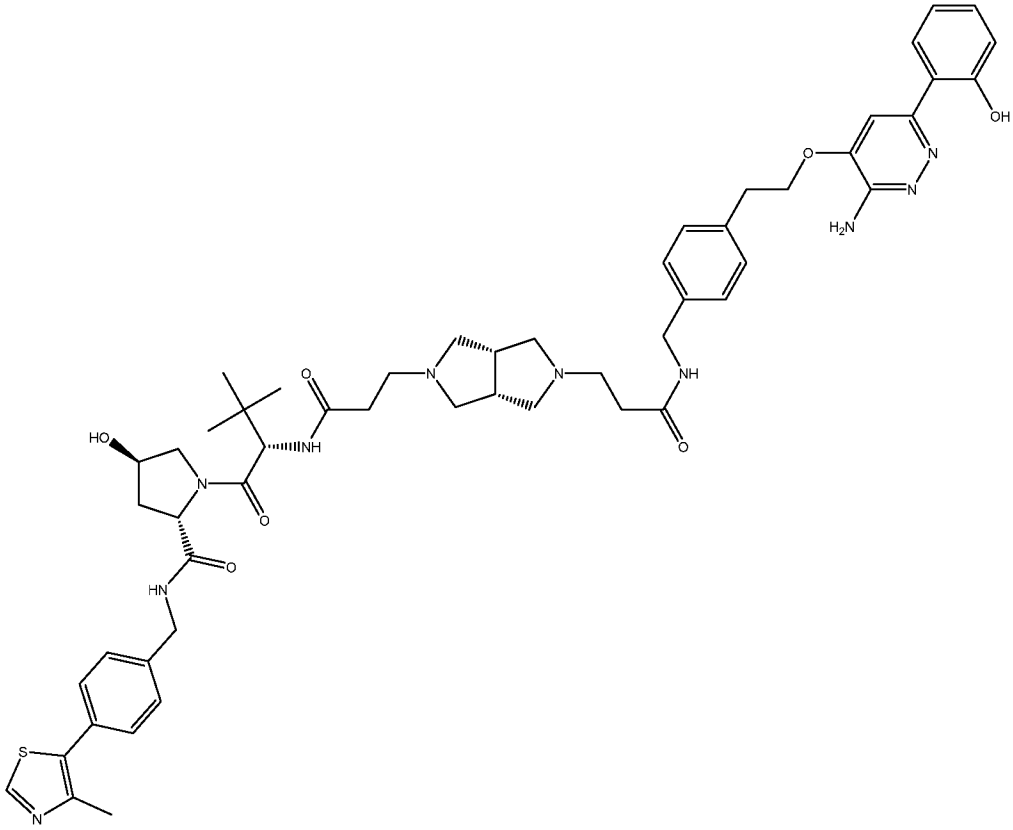
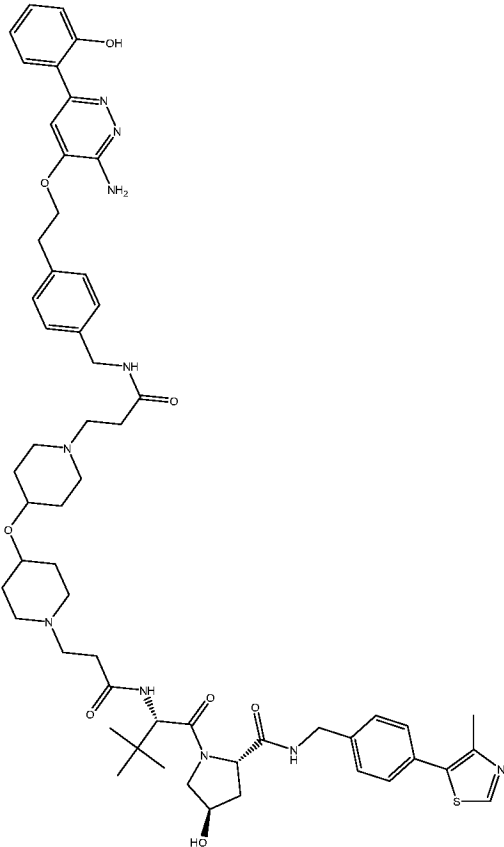
№ соеди нения	Структура
223	
224	

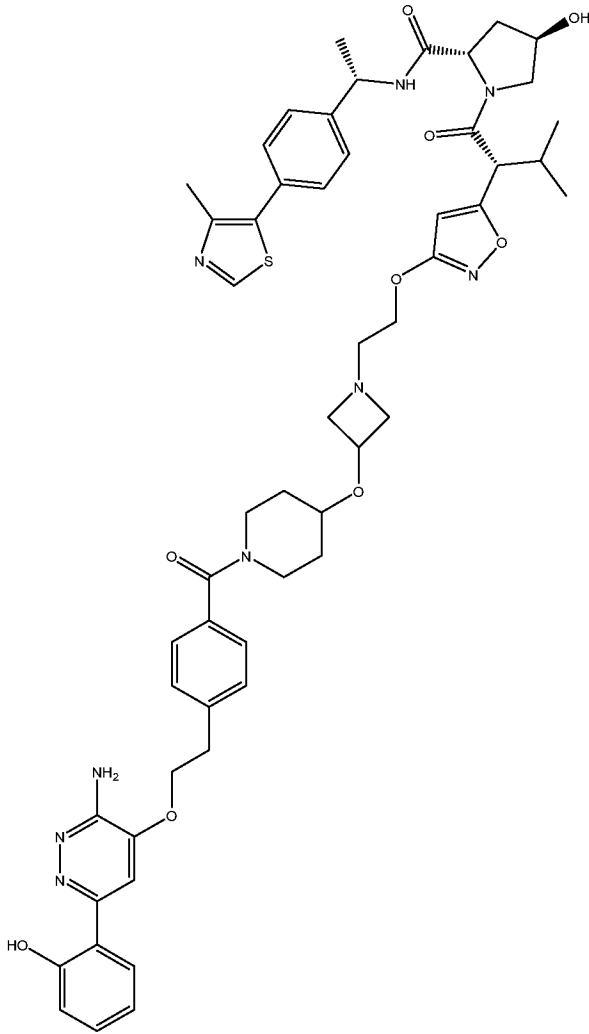
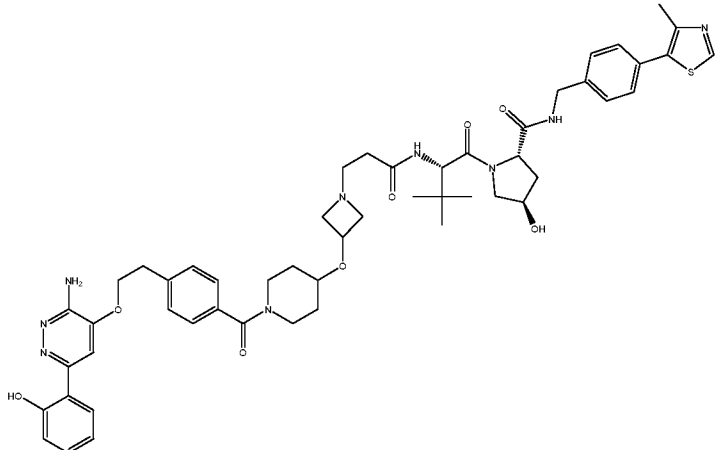
№ соеди нения	Структура
225	
226	
227	

№ соеди нения	Структура
228	
229	
230	

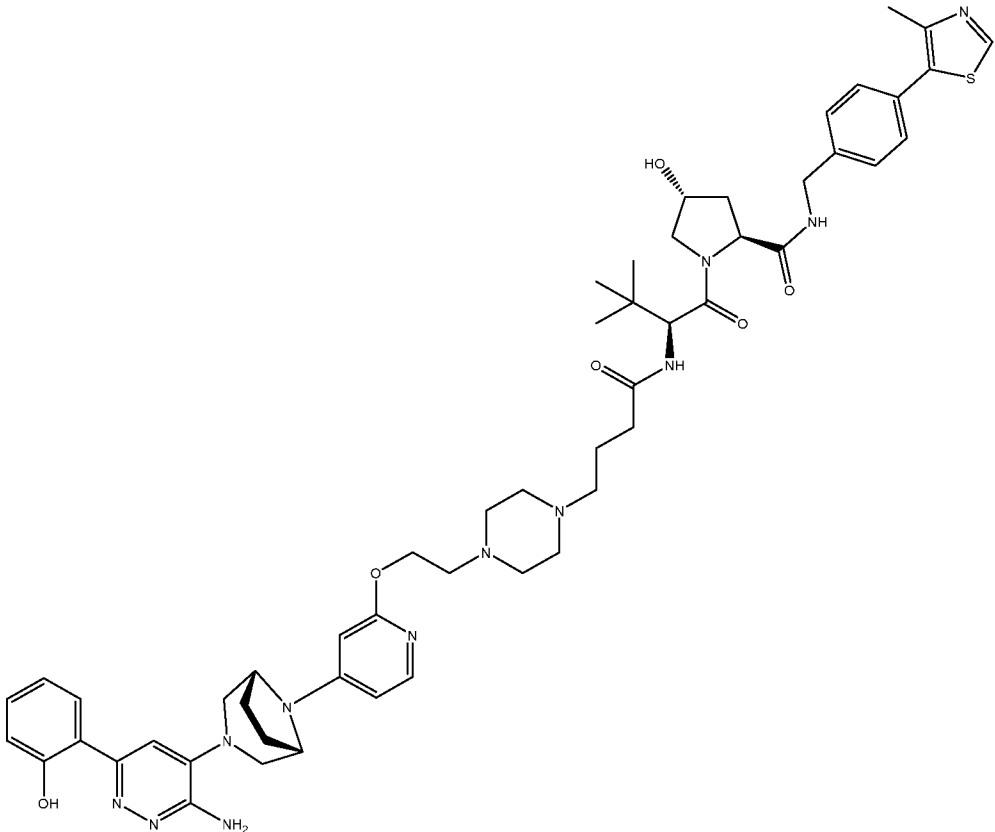
№ соединения	Структура
231	 Chemical structure of compound 231: A complex molecule featuring a central bicyclic amine system (a decalin derivative) linked via an amide bond to a 4-aminophenyl group. This 4-aminophenyl group is further connected via an ether linkage to a 2-phenyl-4-aminophenyl group. The central bicyclic amine is also linked via an amide bond to a 4-aminophenyl group, which is further connected via an ether linkage to a 2-phenyl-4-aminophenyl group. The central bicyclic amine is also linked via an amide bond to a 4-aminophenyl group, which is further connected via an ether linkage to a 2-phenyl-4-aminophenyl group.
232	 Chemical structure of compound 232: A complex molecule featuring a central bicyclic amine system (a decalin derivative) linked via an amide bond to a 4-aminophenyl group. This 4-aminophenyl group is further connected via an ether linkage to a 2-phenyl-4-aminophenyl group. The central bicyclic amine is also linked via an amide bond to a 4-aminophenyl group, which is further connected via an ether linkage to a 2-phenyl-4-aminophenyl group. The central bicyclic amine is also linked via an amide bond to a 4-aminophenyl group, which is further connected via an ether linkage to a 2-phenyl-4-aminophenyl group.

№ соеди нения	Структура
233	 <chem>CC1(C)C(=O)N[C@@H](C1)C(=O)NCCc2cc(Cc3ncsc3)ccc2C(=O)NCCN4CCN(CC4)COc5ccc6c(ncc6)N7C8C=CC(=C8)N=C(N)C7c9ccccc9O</chem>
234	 <chem>CC1(C)C(=O)N[C@@H](C1)C(=O)NCCc2cc(Cc3ncsc3)ccc2C(=O)NCCN4CCN(CC4)COc5ccc6c(ncc6)N=C(N)C7c9ccccc9O</chem>

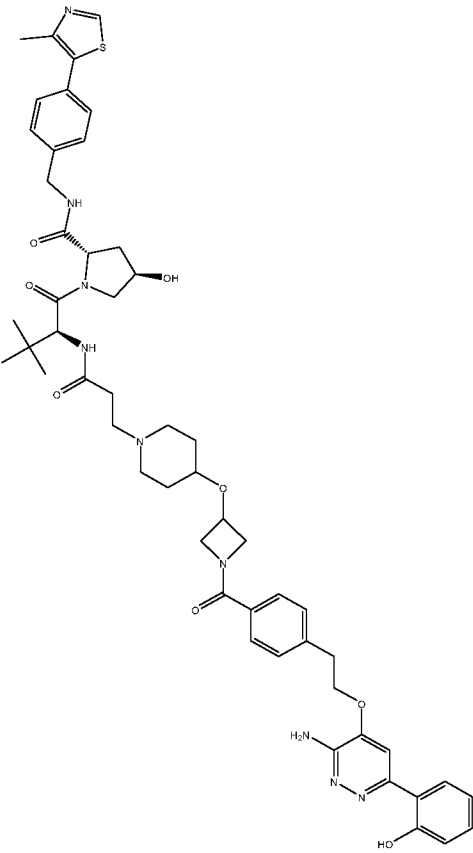
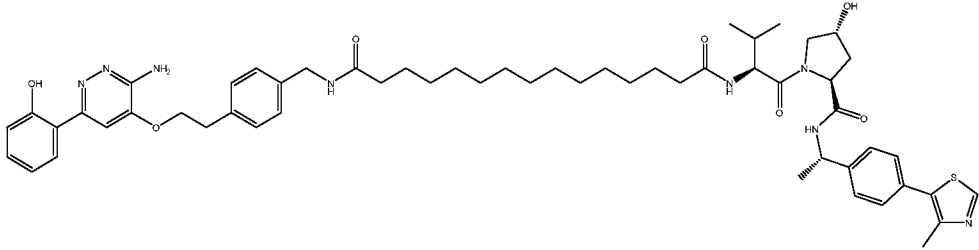
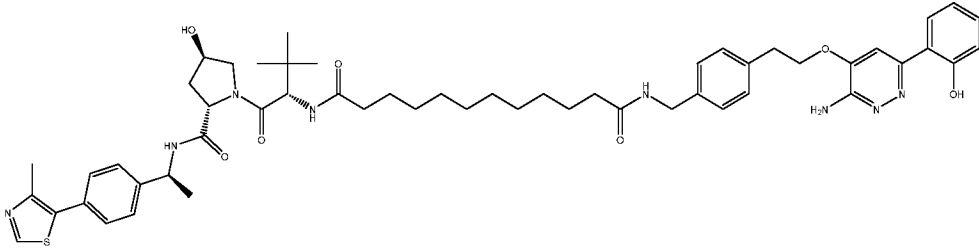
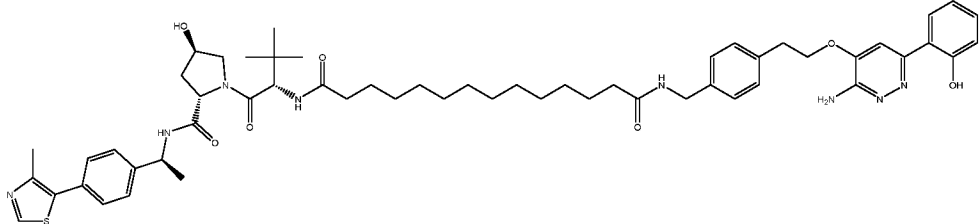
№ соеди нения	Структура
235	 <chem>CC1=NC=C(C=C1Sc2ccc(cc2)NC(=O)N[C@@H]3CC[C@H](C3)N(C(=O)C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H]4C[C@H](C[C@H]4)N5CC[C@H](C5)N(CCC(=O)Nc6ccc(cc6)OCCOc7ncnc7c8ccccc8O)c6</chem>
236	 <chem>CC1=NC=C(C=C1Sc2ccc(cc2)NC(=O)N[C@@H]3CC[C@H](C3)N(C(=O)C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H]4C[C@H](C[C@H]4)N5CC[C@H](C5)N(CCC(=O)Nc6ccc(cc6)OCCOc7ncnc7c8ccccc8O)c6</chem>

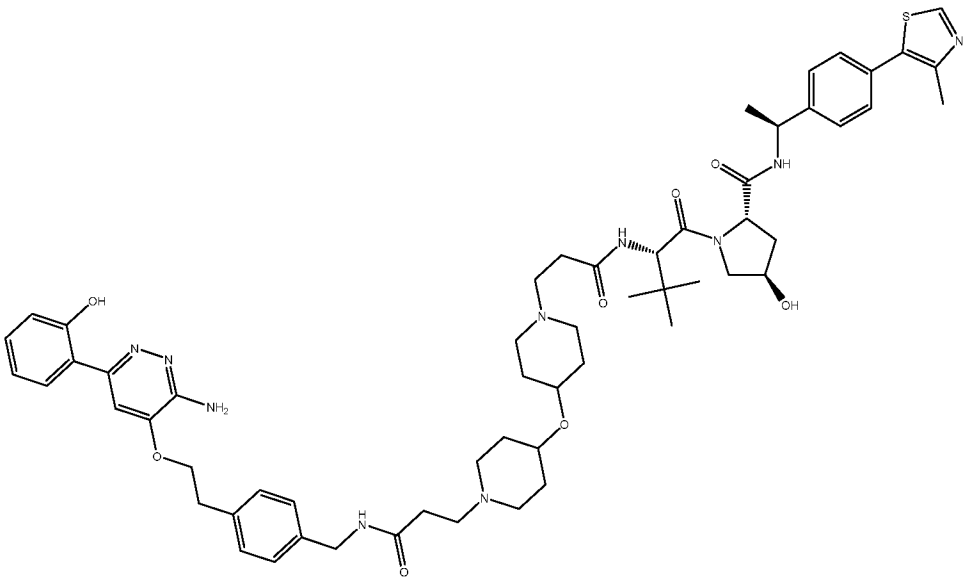
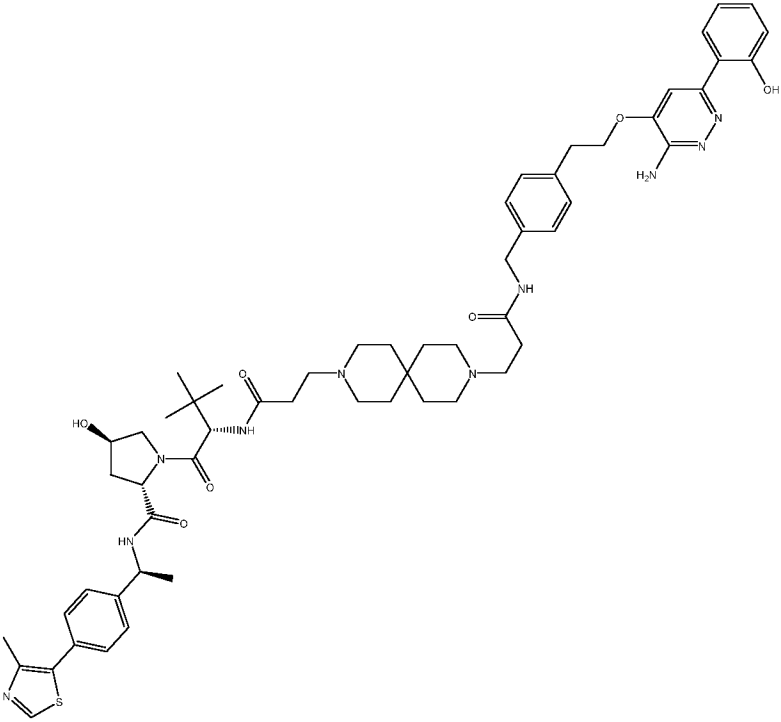
№ соеди нения	Структура
237	 <chem>CC1(C)C[C@H](C(=O)N[C@@H](C1)C[C@@H](C)C)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(cc2)c3nc(C)s3)C(=O)N[C@@H](Cc4ccc(cc4)Oc5nc(C)s5)C(=O)N[C@@H](Cc6ccc(cc6)Oc7cc(N)nc8cc(O)ccc87)C(=O)N9CCCC9C(=O)c1ccc(cc1)Oc2cc(O)nc3ccccc32</chem>
238	 <chem>CC1(C)C[C@H](C(=O)N[C@@H](C1)C[C@@H](C)C)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(cc2)c3nc(C)s3)C(=O)N[C@@H](Cc4ccc(cc4)Oc5nc(C)s5)C(=O)N[C@@H](Cc6ccc(cc6)Oc7cc(N)nc8cc(O)ccc87)C(=O)N9CCCC9C(=O)c1ccc(cc1)Oc2cc(O)nc3ccccc32</chem>

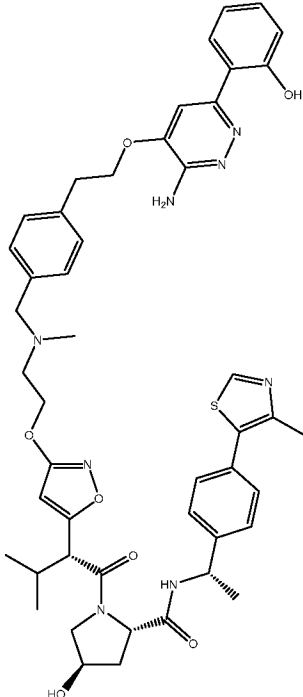
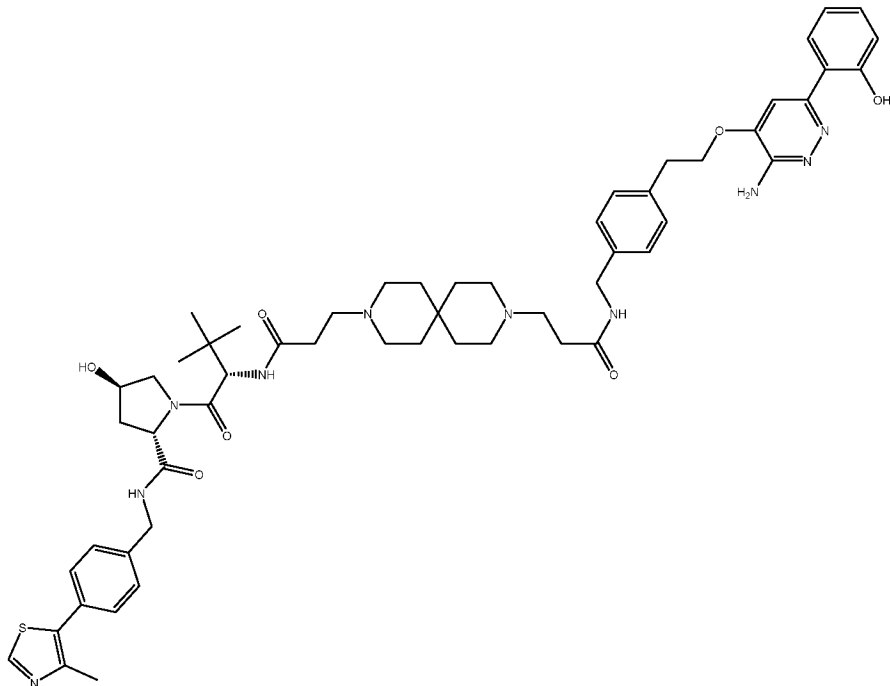
№ соеди нения	Структура
239	
240	
241	

№ соеди нения	Структура
242	 The chemical structure of compound 242 is a complex molecule featuring several interconnected functional groups. It begins with a 3-aminophenyl group attached to a pyrazole ring, which is further substituted with a 4-hydroxyphenyl group and a bicyclic amine system. This system is linked via an ether bridge to a pyridine ring, which is connected to a piperazine ring. The piperazine ring is further linked to a long chain containing a secondary amide, a quaternary carbon with a methyl group, and a hydroxyl group. This chain is connected to a pyrrolidine ring, which is linked to a benzamide group, and finally to a 4-methylthiazole ring.

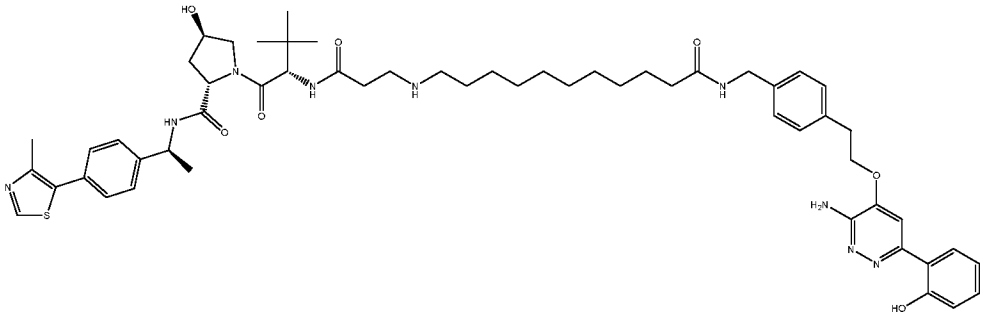
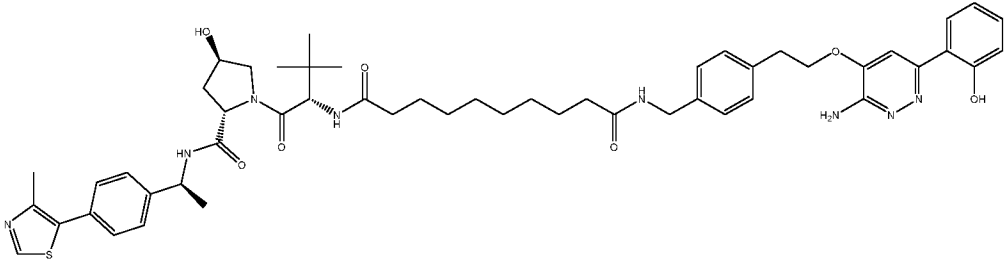
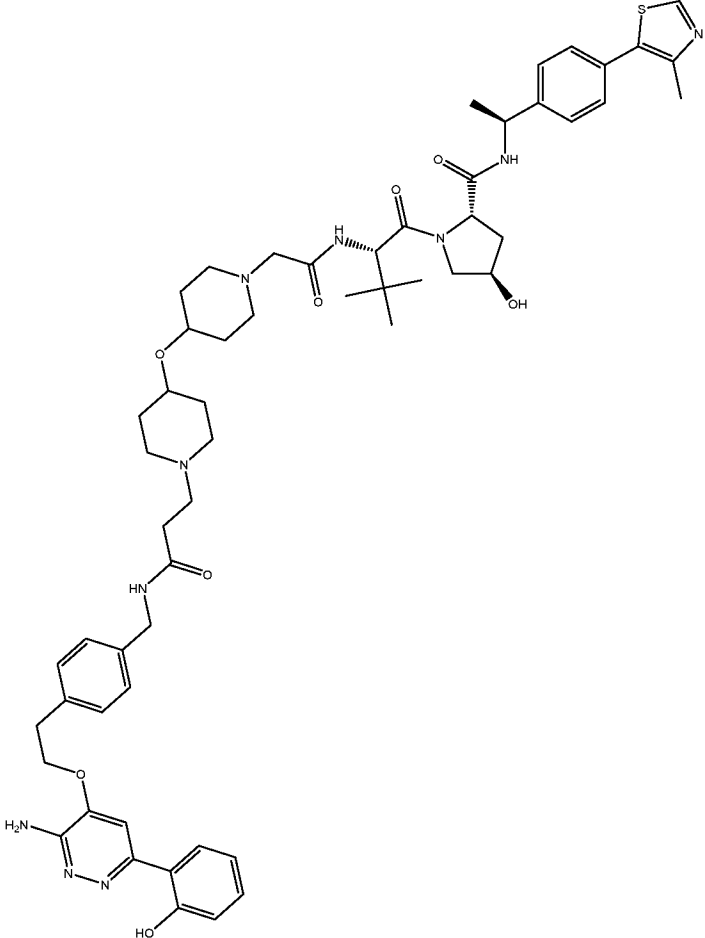
[illegible]

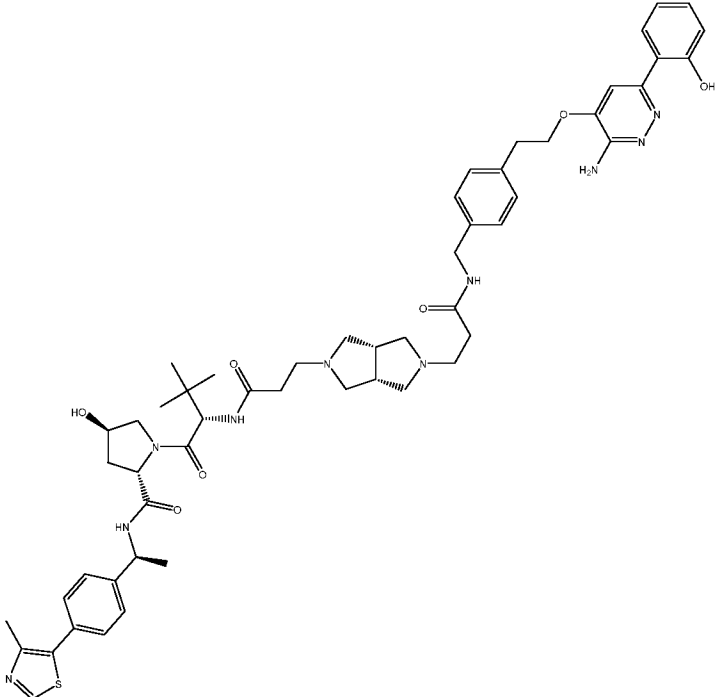
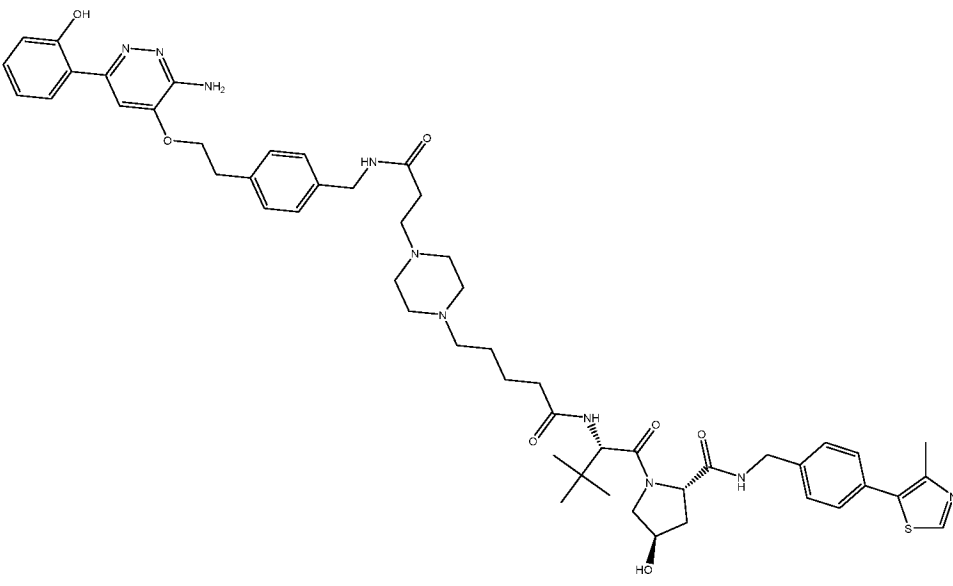
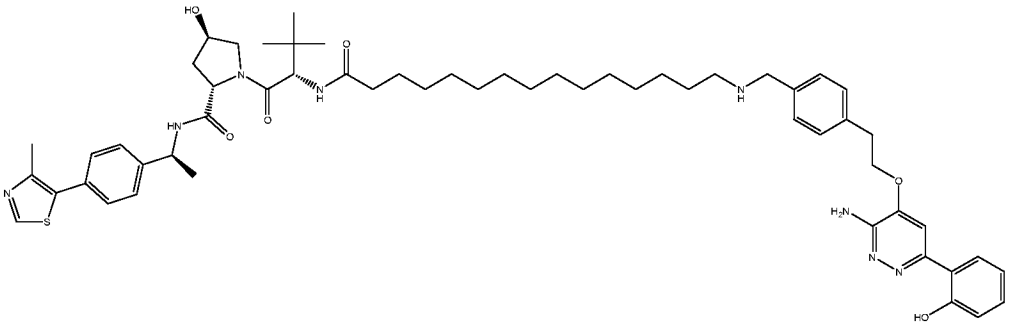
№ соединения	Структура
245	
246	
247	
248	

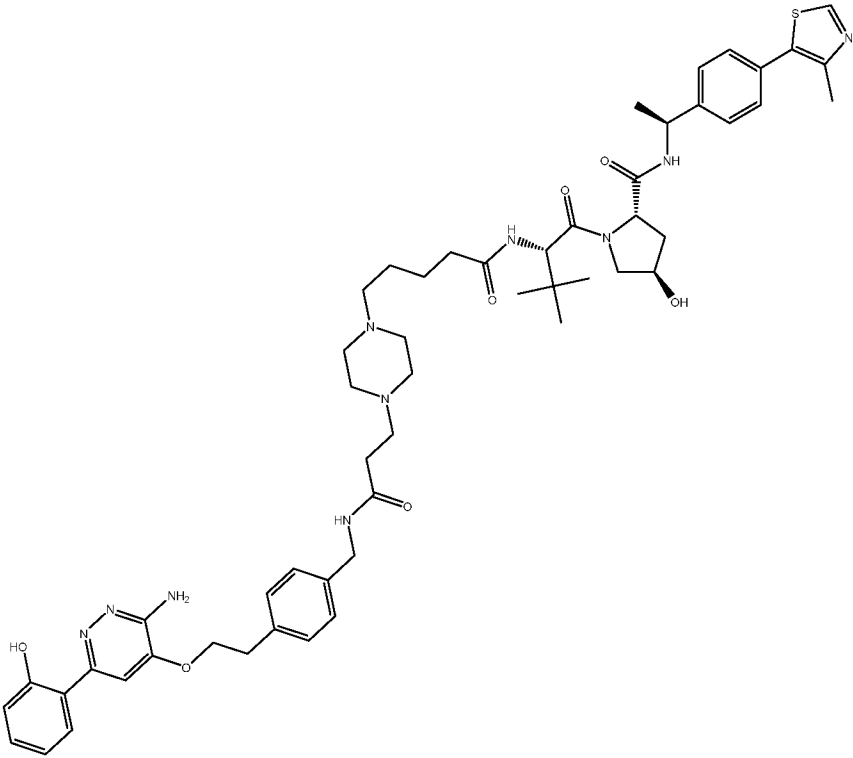
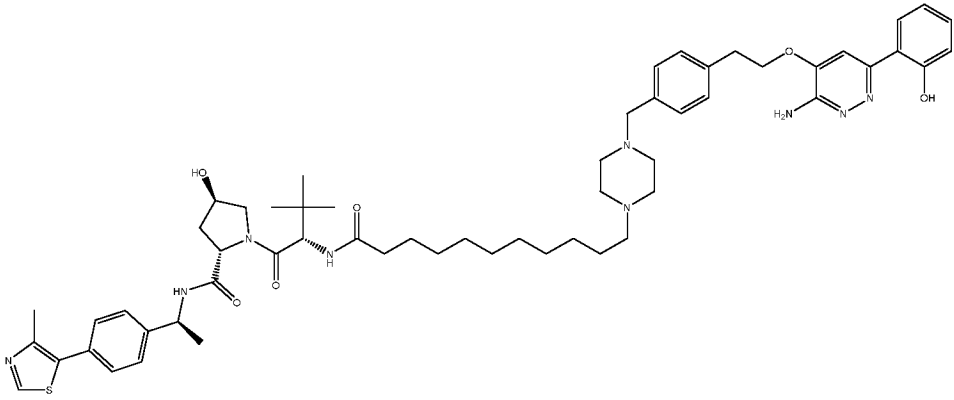
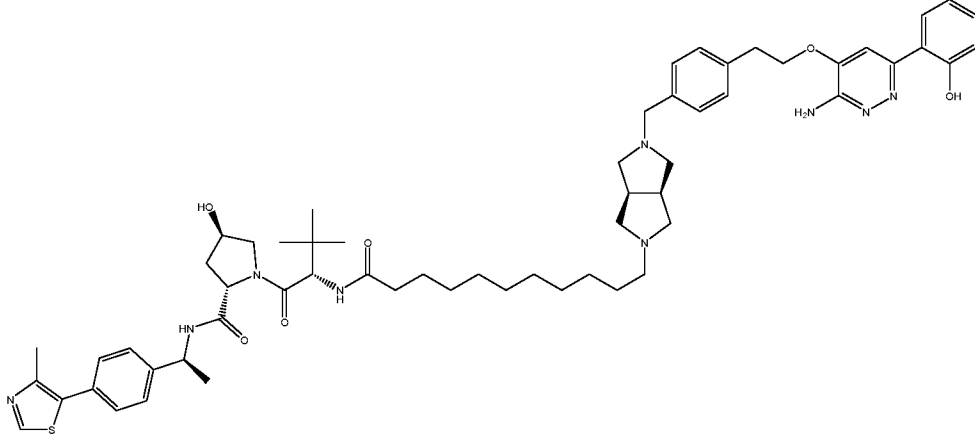
№ соеди нения	Структура
249	 <chem>Nc1cc(O)c2cc(OCCc3ccc(CNC(=O)CCN4CCOCC5CCN(C5)CC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)Cc6ccc(cc6)sc7ccncc77)cc21</chem>
250	 <chem>Oc1cc(OCCc2ccc(CNC(=O)CCN3CC4CCN(C4)CCN3CC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)Cc5ccc(cc5)sc6ccncc66)cc21</chem>

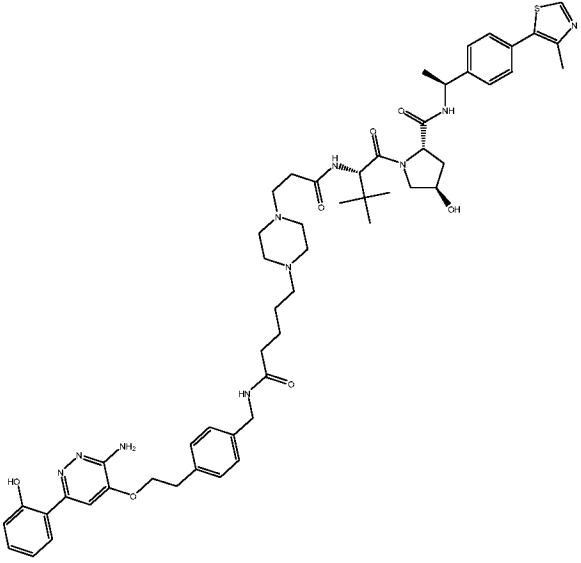
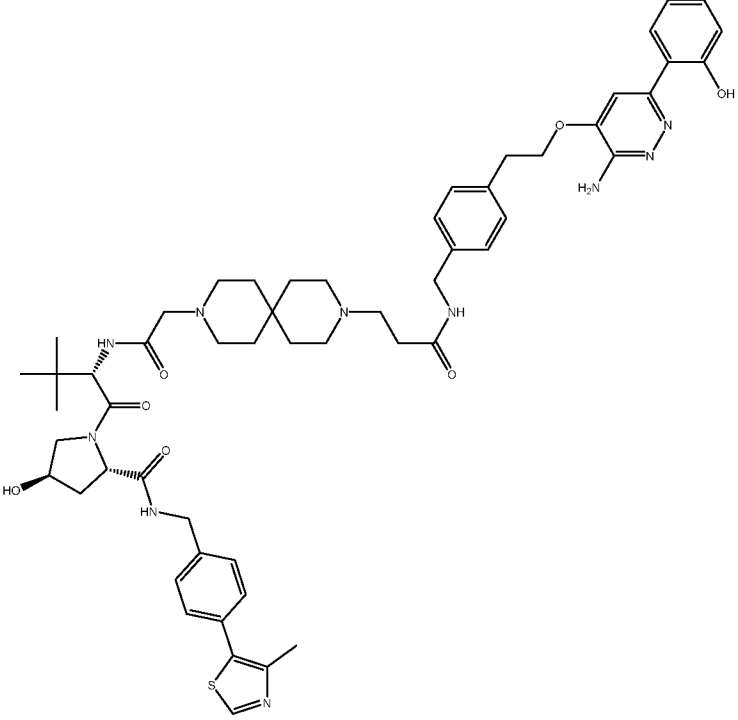
№ соеди нения	Структура
251	
252	

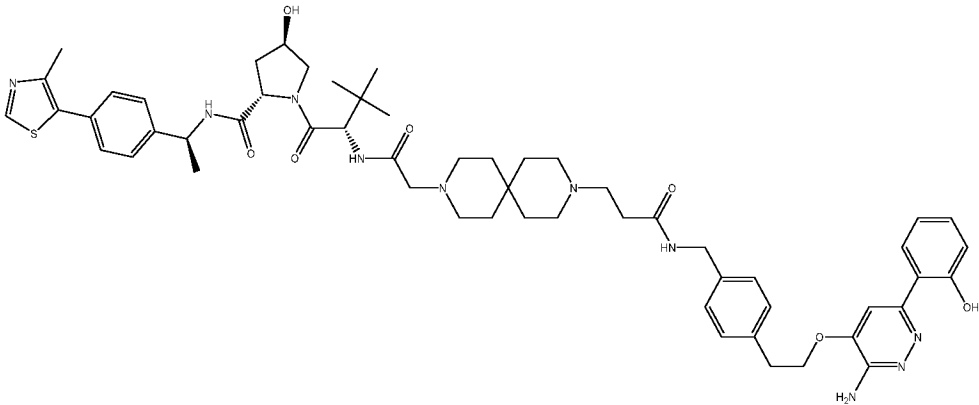
[illegible]

№ соеди нения	Структура
256	
257	
258	

№ соеди нения	Структура
259	
260	
261	

№ соеди нения	Структура
262	
263	
264	

№ соеди нения	Структура
265	
266	

№ соединения	Структура
267	

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

- 5 В другом аспекте данного 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.

- 10 В другом аспекте данного изобретения предложен способ лечения расстройства, связанного с комплексом BAF, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения) или его фармацевтической композиции.

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

В дополнительном аспекте данного изобретения предложен способ ингибирования BRM, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения) или его фармацевтической композиции.

- 20 В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой раковую клетку.

В другом аспекте данного 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.

- 25 В дополнительном аспекте данного 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 данного изобретения предложен способ лечения расстройства, связанного с мутацией с потерей функции BRG1, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения) 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 субъект имеет расстройство, связанное с потерей функции BRG1, например, установлено, что он имеет рак, связанный с потерей функции BRG1 (например, установлено, что рак содержит раковые клетки с потерей функции BRG1).

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

В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой раковую клетку.

В дополнительном аспекте данного изобретения предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения) или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных 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, аденокарциномную карциному, рак аппендикса, рак тонкого кишечника или рак полового члена.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных 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 вышеуказанных 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, темозолоид, иринотекан, терапия CAR-T, Герцептин®, Перьета®, тамоксифен, Кселода®, доцетаксол, платиновые агенты, такие как карбоплатин, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел, ингибитор ALK, ингибиторы MET, Алимта®, Абраксан®, Адриамицин®, гемцитабин, Авастин®, Халавен®, нератиниб, ингибитор PARP, ARN810, ингибитор mTOR, топотекан, Гемзар®, ингибитор VEGFR2, антагонист фолатных рецепторов, демцизумаб, фосбретабулин или ингибитор PDL1).

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов рак имеет, или было определено, что он имеет мутации BRG1. В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов мутации BRG1 являются гомозиготными. В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов рак не имеет, или было определено, что он не имеет мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов рак не имеет, или было определено, что он не имеет драйверной мутации киназы анапластической лимфомы (ALK). В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов рак имеет, или было определено, что он имеет мутацию KRAS. В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов мутация BRG1 находится в каталитическом домене АТФазы указанного белка. В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов мутация BRG1 представляет собой делецию на С-конце BRG1.

В другом аспекте данного 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 вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения) или его фармацевтически приемлемой соли, или любой из выше указанных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах реализации расстройство 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 В (HBV)), семейства Flaviviridae (например, вирус гепатита С (HCV)), семейства Adenoviridae (например, аденовирус человека), семейства Herpesviridae (например, цитомегаловирус человека (HCMV), вирус Эпштейна-Барра, вирус простого герпеса 1 (HSV-1), вирус простого герпеса 2 (HSV-2), вирус герпеса человека 6 (HHV-6), Herpesvirus K*, CMV, вирус ветряной оспы), семейства Papillomaviridae (например, вирус папилломы человека (HPV, HPV E1)), семейства Parvoviridae (например, 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 данного описания предложен способ лечения вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. Предложенный способ введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения) или его фармацевтически приемлемой соли, или любой из выше указанных фармацевтических композиций. 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 В (HBV)), семейства Flaviviridae (например, вирус гепатита С (HCV)), семейства Adenoviridae (например, аденовирус человека), семейства

Herpesviridae (например, цитомегаловирус человека (HCMV), вирус Эпштейна-Барра, вирус простого герпеса 1 (HSV-1), вирус простого герпеса 2 (HSV-2), вирус герпеса человека 6 (HHV-6), Herpesvirus K*, CMV, вирус ветряной оспы), семейства Papillomaviridae (например, вирус папилломы человека (HPV, HPV E1)), семейства Parvoviridae (например, 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 соединение-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, разница 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 данного 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 данного 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 данного 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 данного 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 данного изобретения предложен способ снижения уровня 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, миелому лямбда-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-негативный рак молочной железы, трижды позитивный рак молочной железы или трижды негативный 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 микрофталмии (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.

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, антимиотический 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 по данному 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 по данному изобретению. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает введение ингибитора MEK и/или ингибитора PKC до, после или во время введения соединения по данному изобретению.

В некоторых вариантах реализации противораковую терапию и соединение по данному 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 было определено, что он имеет мутацию с потерей функции BRG1. В некоторых вариантах реализации субъект или рак имеет, и/или было определено, что он имеет мутацию с потерей функции BRM.

В некоторых вариантах реализации рак является устойчивым к одному или более химиотерапевтическим или цитотоксическим агентам (например, было определено, 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, фотемустинном, 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, сотрастурином или IDE196).

В некоторых вариантах реализации рак является устойчивым или не отвечает на введенный ранее терапевтический агент, используемый для лечения увеальной меланомы, такой 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 данном контексте, 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 C₂ алкильная группа имеет формулу –CH₂CH₃. При использовании с группами, описанными в данном 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).

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).

Термин «амино» в данном контексте означает –N(R^{N1})₂, где каждый R^{N1} независимо представляет собой H, OH, NO₂, N(R^{N2})₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{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 по данному изобретению могут быть незамещенной аминогруппой (т.е. $-NH_2$) или замещенной аминогруппой (т.е. $-N(R^{N1})_2$).

5 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.

10 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.

15 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 $-CN$.

20 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.

25 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.

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

30 Термин «гетероалкил» в данном контексте относится к алкильной группе, определение которой приведено в данном документе, в которой один или более составных атомов углерода заменены 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-О- (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 заменены 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.

40 Примерами гетероалкенильных групп являются «алкенокси», которые в данном контексте относятся к группам алкенил-О-. «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 заменены 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

5 гетероалкинильных групп являются «алкинокси», которые в данном контексте относятся к группам алкинил–О–. «Гетероалкинилен» представляет собой двухвалентную гетероалкинильную группу.

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
10 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, пиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, имидазолил, оксазолил и тиазолил.

Термин «гетероарилалкил» в данном контексте означает алкильную группу, замещенную гетероарильной группой. Иллюстративные незамещенные гетероарилалкильные группы содержат
15 от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C₁–C₆ алкил–C₂–C₉ гетероарил, C₁–C₁₀ алкил–C₂–C₉ гетероарил или C₁–C₂₀ алкил–C₂–C₉ гетероарил). В некоторых вариантах реализации каждый алкил и гетероарил может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, определенными в данном документе для соответствующих
20 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, причем ни одно из колец не является ароматическим. Примеры гетероциклильных групп включают, но не ограничиваясь ими,
25 морфолинил, тиоморфолинил, фурил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и 1,3-диоксанил.

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
30 как C₁–C₆ алкил–C₂–C₉ гетероциклил, C₁–C₁₀ алкил–C₂–C₉ гетероциклил или C₁–C₂₀ алкил–C₂–C₉ 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 –ОН.
35

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

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
40 Synthesis", 3е 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 Allos, формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Термин «нитро» в данном контексте означает группу $-\text{NO}_2$.

Термин «тиол» в данном контексте означает группу $-\text{SH}$.

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, гидроксиль), арил (например, замещенный и незамещенный фенил), карбоциклил (например, замещенный и незамещенный циклоалкил), галоген (например, фтор), гидроксил, гетероалкил (например, замещенный и незамещенный метокси, этокси или тиаалкокси), гетероарил, гетероциклил, аминоксиль (например, NH_2 или моно- или диалкиламино), азидо, циано, нитро, оксо или тиол. В некоторых вариантах реализации заместители включают: алкил (например, незамещенный и замещенный, причем заместители включают любую группу, описанную в данном документе, например, арил, галоген, гидроксиль), арил (например, замещенный и незамещенный фенил), карбоциклил (например, замещенный и незамещенный циклоалкил), галоген (например, фтор), гидроксил, гетероалкил (например, замещенный и незамещенный метокси, этокси или тиаалкокси), гетероарил, гетероциклил, аминоксиль (например, NH_2 или моно- или диалкиламино), азидо, циано, нитро 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 по данному изобретению могут иметь один или более асимметричных атомов углерода и могут существовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически 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

- 5 стереоизомерных формах. Сtereoизомеры 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
- 10 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,
- 15 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 данном документе, из рацемической смеси могут быть без труда определены специалистом в данной области техники. «Рацемат» или «рацемическая смесь» означает соединение, содержащее два
- 20 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
- 25 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
- 30 барьер пространственного напряжения для вращения является достаточно большим для обеспечения возможности выделения конформеров. Соединения по данному 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
- 35 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
- 40 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
- 5 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.
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 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 относительно другого диастереомера(ов), или смеси диастереомеров, в которых один или более
- 35 диастереомеров имеют повышенное содержание относительно других диастереомеров. Данное изобретение включает все указанные формы.

Соединения по данному 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 данном документе, включают также соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных

атомов. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения по данному изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и иода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Соединения с изотопной меткой (например, меченные ^3H и ^{14}C) могут быть пригодны для анализов

5 распределения соединений или субстратов в тканях. Изотопы трития (т.е. ^3H) 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. ^2H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение необходимых

10 доз). В некоторых вариантах реализации один или более атомов водорода заменены на ^2H или ^3H , 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

15 техники. Например, соединения с изотопной меткой обычно могут быть получены в соответствии со способами, аналогичными тем, которые описаны для соединений по данному 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

20 той области техники, к которой относится данное изобретение. В данном документе описаны способы и материалы для применения в соответствии с данным 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,

25 последовательности, значения в базах данных и другие ссылки, упомянутые в данном документе, полностью включены посредством ссылки. В случае противоречий следует руководствоваться данным описанием, включая определения.

Определения

30 В данной 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.

35 В данном контексте термин «около» и «приблизительно» относится к значению, которое находится в пределах 10% выше или ниже описанного значения. Например, термин «около 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 данном документе)

40 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),

5 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 активности комплекса BAF.

10 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.

15 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%).

20 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

25 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

30 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

35 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

40 внутривенной инъекцией, а второй терапевтический агент комбинации можно вводить перорально.

«Определение 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 данном 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 данный 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 данный 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. Эталон может быть любой подходящий эталон, в соответствии с определением, приведенным в данном документе. «Снижение уровня» или «увеличение уровня» белка означает снижение или увеличение уровня белка по сравнению с эталоном (например, снижение или увеличение на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 150%, около 200%, около 300%, около 400%, около 500% или более; снижение или увеличение, составляющее более около 10%, около 15%, около 20%, около 50%, около 75%, около 100% или около 200% по сравнению с эталоном; снижение или увеличение менее чем в около 0,01 раза, около 0,02 раза, около 0,1 раза, около 0,3 раза, около 0,5 раза, около 0,8 раза или менее; или увеличение более чем в около 1,2 раза, около 1,4 раза, около 1,5 раза, около 1,8 раза, около 2,0 раза, около 3,0 раза, около 3,5 раза, около 4,5 раза, около 5,0 раза, около 10 раз, около 15 раз, около 20 раз, около 30 раз, около 40 раз, около 50 раз, около 100 раз, около 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» относится к блокированию или снижению уровня или активности каталитического связывающего домена АТФазы или бромдомена белка. Ингибирование BRM 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 данном 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 по данному 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 по данному 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 по данному изобретению; образец, полученный у субъекта, которого лечили соединением по данному 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 по данному 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 по данному 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,

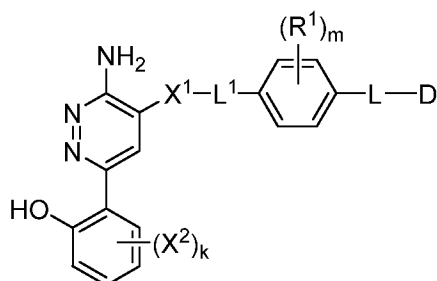
белка или другого вещества, описанного в данном документе. Вариант или производное соединения, пептида, белка или другого вещества, описанного в данном документе, может сохранять или улучшать биологическую активность исходного материала.

5 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

10 В данном описании предложены соединения, пригодные для ингибирования BRG1 и/или BRM. Предложенные соединения могут быть использованы для модулирования активности комплекса BAF, например, для лечения расстройства, связанного с BAF, такого как рак. Примеры соединений, описанных в данном документе, включают соединения, имеющие структуру **формулы I** или **II**, или их фармацевтически приемлемые соли.

Формула I:



Формула I,

где

X^1 представляет собой O или NR^2 ;

каждый X^2 независимо представляет собой галоген;

20 k равен 0, 1, 2, 3 или 4;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R^1 представляет собой галоген или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

R^2 представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен;

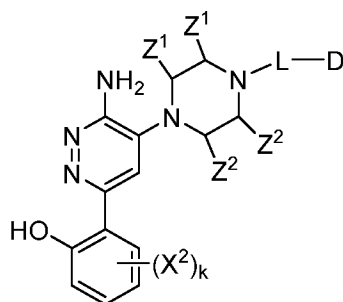
25 L представляет собой линкер, содержащий структуру $\text{---}L^2\text{---}(L^3)_n\text{---}$;
 n равен 0, 1, 2 или 3;

L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_{20} гетероалкилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен;

30 каждый L^3 независимо представляет собой -O-, необязательно замещенный C_1 - C_{20} гетероалкилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен- C_1 - C_{20} алкилен, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен- C_1 - C_{20} алкилен; и

D представляет собой деградационный фрагмент.

Формула II:



Формула II

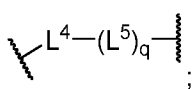
где

один Z^1 и один Z^2 вместе образуют необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилен, а

5 остальные Z^1 и Z^2 в каждом случае представляют собой водород;

каждый X^2 независимо представляет собой галоген;

k равен 0, 1, 2, 3 или 4;

L представляет собой линкер, имеющий структуру 

q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

10 L^4 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_{20} гетероалкилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил;

каждый L^5 независимо представляет собой -O-, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_{20} гетероалкилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10}

карбоциклилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен- C_1 - C_6 алкилен, необязательно

15 замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен или C_2 - C_9 гетероциклилен- C_1 - C_{20} алкилен; и

D представляет собой деградационный фрагмент.

В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет структуру любого из соединений 1-75 в таблице 1 или 76-104 в таблице 2, или его фармацевтически приемлемой соли.

Другие варианты реализации, а также иллюстративные способы синтеза для получения

20 указанных соединений описаны в данном документе.

Фармацевтическое применение

Соединения, описанные в данном документе, пригодны для способов по данному изобретению и, не ограничиваясь теорией, предположительно проявляют свою способность

25 модулировать уровень, статус и/или активность комплекса BAF, т.е. посредством ингибирования активности белков BRG1 и/или BRM в комплексе BAF у млекопитающего. Расстройства, связанные с комплексом BAF, включают, но не ограничиваясь ими, расстройства, связанные с мутацией с потерей функции BRG1.

Один аспект данного изобретения относится к способам лечения расстройств, связанных с

30 мутациями с потерей функции BRG1, 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

35 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, (i) увеличение выживаемости субъекта без прогрессирования.

5 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.

10 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
15 невооруженным глазом или при определенном увеличении (например, 2х, 3х, 4х, 5х, 10х или 50х).

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.

20 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, 2х, 10х или 50х).

Лечение рака может приводить к увеличению среднего времени выживаемости в группе
25 субъектов, проходивших лечение в соответствии с данным 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
30 продолжительности выживания в группе после начала лечения с применением соединения по данному 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 по данному изобретению.

35 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,
40 связанных с заболеванием, в группе в единицу времени после начала лечения с применением фармацевтически приемлемой соли по данному 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 по данному изобретению.

Примеры видов рака, которые можно лечить по данному 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, 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, 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, аденокортикальную карциному, рак аппендикса, рак тонкого кишечника и рак полового члена.

Комбинированные лекарственные формы и их применение

Соединения по данному 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 данном документе.

Комбинированные терапии

Соединение по данному 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, аденокортикальные супрессивные препараты, аденокортикостероиды, 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

пипосульфат; азиридины, такие как бензодопа, карбоксон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метилмеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и триметилполмеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин;

5 СС-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; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид,

10 мехлоретамин, гидрохлорид мехлоретаминоксида, мелфалан, новембицин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевина, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как эндиновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма II и калихеамицин омега II (см., например, Agnew, Chem. Intl. Ed Engl. 33:183-186 (1994))); динемидин, включая динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамидин; а также хромофор неокарзиносиатин и

15 родственные хромопротеиновые хромофоры эндиновых антибиотиков), аклациномидины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубин, деторубин, 6-диазо-5-оксо-1-норлейцин, Adriamycin® (доксорубин, включая морфолинодоксорубин,

20 цианоморфолинодоксорубин, 2-пирролинодоксорубин и дезоксидоксорубин), эпирубин, эзрубин, идарубин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин,

25 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолон, эпитиостанол, мепитиостан, тестостерон; ингибиторы коры надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; агенты для восполнения фолиевой кислоты, такие как фолиевая кислота; ацеглатон;

30 альдофосфамид гликозид; аминоклевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдотраксат; дефосфамин; демеколцин; диазаксон; элфорнитин; ацетат эллиптиния; эпотион; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; майтанзиноиды, такие как майтансин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубин; лосоксантрон; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид;

35 прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Юджин, штат Орегон); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; теназоновую кислоту; триазаксон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангиудин); уретан; виндизин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотена; таксоиды, например, паклитаксел Taxol® (Bristol-

40 Myers Squibb Oncology, Принстон, штат Нью-Джерси), не содержащий кремофор ABraXane™, альбуминовые наноконструкции паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Шаумберг, штат Иллинойс) и доксетаксел Taxotere® (Rhone-Poulenc Rorer, Антони, 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; диформетилорнитин (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 данном 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 (Авастин®). 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 (ритуксимаб); зенапакс (даклизумаб); симулект (базиликсимаб); синагис (паливизумаб); ремикад (инфликсимаб); герцептин (трастузумаб); милотарг (гемтузумаб озогамидин); кампат (алемтузумаб); зевалин (ибритумомаб тиуксетан); хумира (адалимумаб); ксолар (омализумаб); бексар (тоситумомаб-I-131); раптива (эфализумаб); эрбитукс (цетуксимаб); авастин (бевацизумаб); тисабри (натализумаб); актемра (тоцилизумаб); вектибикс (панитумумаб); луцентис (ранибизумаб); солирис (экулизумаб); симзиа (цертолизумаб пэгол); симпони (голимумаб); иларис (канакинумаб); стелара (устекинумаб); арзерра (офатумумаб); пролиа (деносумаб); нумакс (мотавизумаб); ABThrax (раксикаумаб); бенлиста (белимумумаб); ервой (ипилимумаб); адцетрис (бретуксимаб ведотин); перьета (пертузумаб); кадцила (адо-трастузумаб эмтанзин); и газива (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/ервой или тремелидумаб). В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) PD-1 (например, ниволумаб/Opdivo®; пембролизумаб/Keytruda®; пидилизумаб/CT-011). В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) PDL1 (например, MPDL3280A/RG7446; MEDI4736; MSB0010718C; 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, MGA271), 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 данном документе, первый и второй терапевтические агенты вводят одновременно или последовательно, в любом порядке. Первый терапевтический агент можно вводить сразу, в течение 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 по данному изобретению предпочтительно составляют в фармацевтические композиции для введения млекопитающему, предпочтительно человеку, в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Соответственно, в одном аспекте данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по данному изобретению в смеси с подходящим разбавителем, носителем или вспомогательным веществом.

Соединения по данному изобретению можно использовать в форме свободного основания, в форме солей, сольватов и пролекарств. В объем данного изобретения входят все формы. В соответствии со способами данного 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 по данному 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 по данному 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 соединения по данному изобретению может быть смешано со вспомогательным веществом и использовано в форме таблеток для проглатывания, трансбуккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов и облаток. Соединение по данному изобретению также можно вводить парентерально. Растворы соединения по данному 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. 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 суппозитория, содержащих обычную основу для суппозитория, такую как масло какао. Соединение, описанное в данном 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 данном 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, данное 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 по данному изобретению можно вводить животному, например, человеку, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, как описано в данном документе, относительное содержание которых определяется растворимостью и химической природой соединения, выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практикой.

Дозы

Доза соединений по данному изобретению и/или композиций, содержащих соединение по данному 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 по данному 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 по данному 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 (например, 0,25-25 мг/кг). В иллюстративных, неограничивающих вариантах реализации доза может составлять 0,5-5,0 мг/кг (например, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или 5,0 мг/кг) или 5,0-20 мг/кг (например, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/кг).

ПРИМЕРЫ

В примерах, представленных ниже, использованы следующие сокращения.

Ac	ацетил
ACN или MeCN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
водн.	водный
Boc	трет-бутоксикарбонил
Bu или n-Bu	бутил
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол

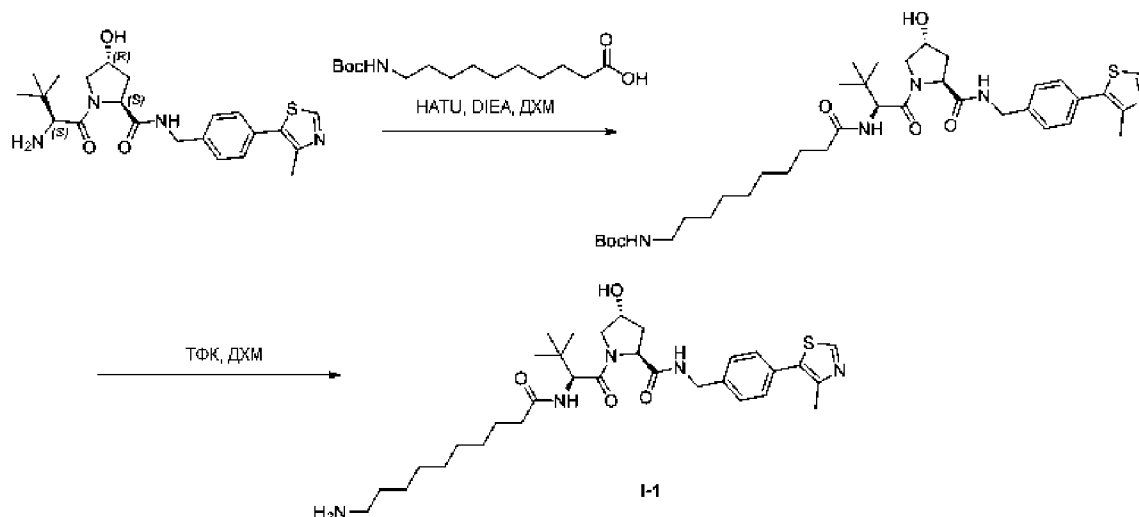
ДХЭ или 1,2-ДХЭ	1,2-дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA или DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
ДМЭ	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	N,N-диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ЭА или EtOAc	этилацетат
EDCI	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид
экв.	эквиваленты
Et ₃ N или ТЭА	триэтиламин
EtOH	этиловый спирт
FA	муравьиная кислота
ч. или час	час
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HOBT или HOBT	гидрат 1-гидроксибензотриазола
iPr	изопропил
MeOH	метиловый спирт
Me ₄ t-BuXphos	ди-трет-бутил-[2,3,4,5-тетраметил-6-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан
мин	минута
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
n-BuLi	н-бутиллитий
NMP	1-метил-2-пирролидинон
OAc	ацетат
Pd/C	палладий на углеводе
PDC	дихромат пиридиния
PdCl ₂ (dtbpf) или Pd(dtbpf)Cl ₂	дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладий (II)
PdCl ₂ (dppf) или Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II)
ПЭ	петролейный эфир
PPh ₃	трифенилфосфин
Pr	н-пропил
Pu	пиридин

рац	рацемический
Rf	фактор удерживания
комн. т-ра или к.темп.	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
СЖХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
t-Bu	трет-бутил
tBuXphos-Pd-G3 или	[2-(2-аминофенил)фенил]метилсульфонилоксипалладий;
tBuXphos Pd G ₃ или	ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-
t-BuXphos-Pd (3	триизопропилфенил)фенил]фосфан
поколения)	
ТФК	трифторуксусная кислота
Tf ₂ O	трифторметансульфоновый ангидрид
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
Xantphos-Pd-G3	[2-(2-аминофенил)фенил]метилсульфонилоксипалладий; (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)дифенилфосфан

Пример 1. Получение промежуточных соединений

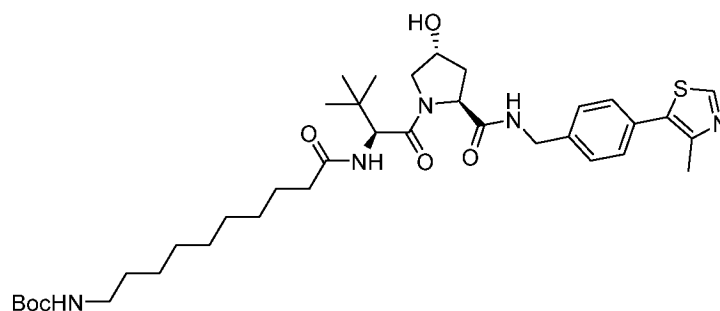
Получение (2S,4R)-1-[(2S)-2-(10-аминодеканамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксиамида (I-1)

5



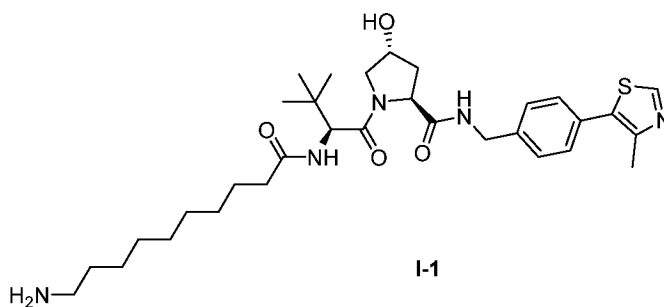
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-(9-[[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]нонил)карбамата

10



К перемешиваемой смеси (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 (1,00 г, 0,002 ммоль, 1,00 экв.) и 10-[(трет-бутоксикарбонил)амино]декановой кислоты (0,73 г, 0,003 ммоль, 1,10 экв.) в ДХМ (20,00 мл) добавляли DIEA (0,90 г, 0,007 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли HATU (1,32 г, 0,003 ммоль, 1,50 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов в полученную смесь добавляли воду (100 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (100 мл x 4). Объединяли органические фракции и сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/MeOH (от соотношения 100:0 ДХМ:MeOH до соотношения 100:7 ДХМ:MeOH) с получением трет-бутил-N-(9-[[[(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]нонил)карбамата (1,67 г, 92,46%). ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 700$.

Стадия 2: Получение (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-карбоксамида (I-1)



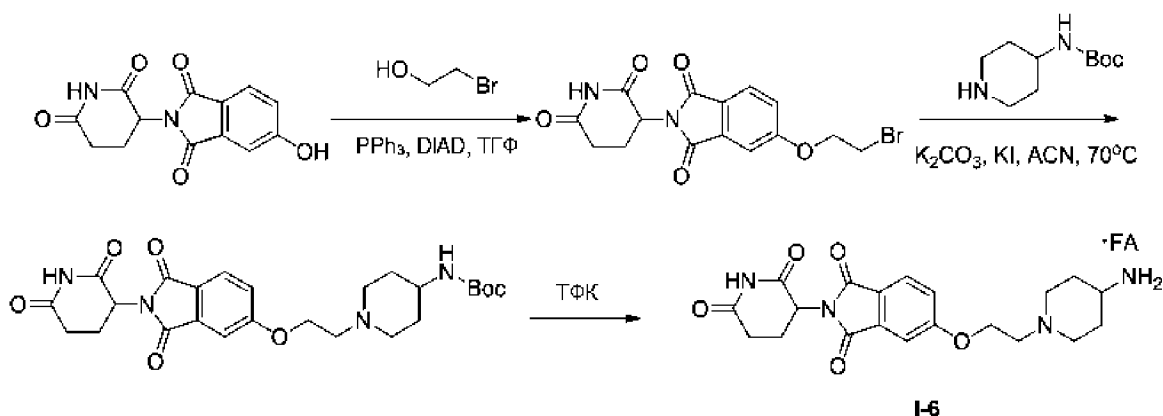
К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(9-[[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]нонил)карбамата (1,67 г, 2,386 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (2 мл, 26,926 ммоль, 11,29 экв.) и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Добавляли 5% раствор K_2CO_3 (MeOH/вода = 5/2) и доводили pH до 8~9. Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Окончательную смесь концентрировали под вакуумом и очищали неочищенный материал обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя смесью 10-35% ацетонитрила в 0,1% водном растворе NH_4HCO_3 за 20 минут, обнаружение при УФ 254 нм, с получением (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-карбоксамида (I-1, 1,11 г, 73,68%). ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 600,40$.

Следующие промежуточные соединения в таблице А1 получали способом, аналогичным способу, использованному для получения промежуточного соединения I-1.

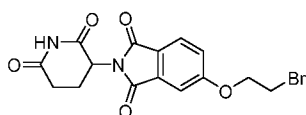
Таблица А1.

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H] ⁺
	I-2	(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-3	(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
	I-4	(2S,4R)-1-((S)-14-амино-2-(трет-бутил)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадеканоил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	620,3
	I-5	(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

Получение 5-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, FA (I-6)

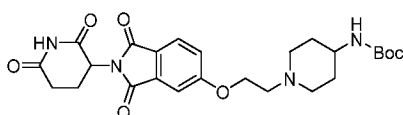


5 Стадия 1: Получение 5-(2-бромэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона



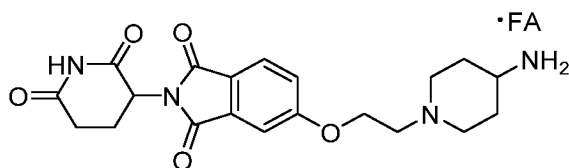
К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (1,37 г, 4,996 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (35 мл) добавляли 2-бромэтанол (0,94 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.), PPh_3 (1,97 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.) и DIAD (1,52 г, 7,494 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка С18), элюируя смесью 0-100% АСН в воде за 45 минут, с получением 5-(2-бромэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (1,52 г, 79,82%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 381,38$.

15 Стадия 2: Получение трет-бутил-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)окси)этил)пиперидин-4-ил)карбамата



К раствору 5-(2-бромэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (1,52 г, 3,988 ммоль, 1,00 экв.) в АСН (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.). Полученный раствор перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагель С18), элюируя смесью 0-100% АСН в воде за 30 минут, с получением трет-бутил-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)окси)этил)пиперидин-4-ил)карбамата (1,402 г, 70,24%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501$.

Стадия 3: Получение 5-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, FA (I-6)



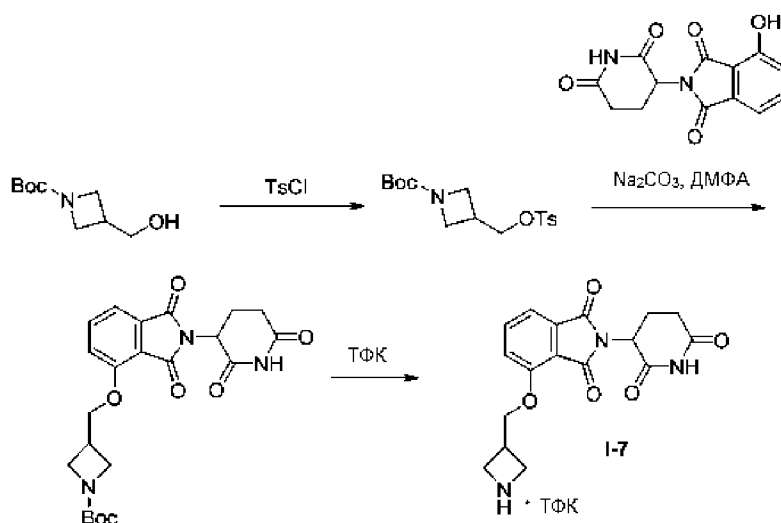
К раствору трет-бутил-(1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)пиперидин-4-ил)карбамата (1,66 г, 3,316 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли ТФК (10,00 мл, 134,630 ммоль, 40,60 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка С18), элюируя смесью 0-100% АСН в 0,1% растворе муравьиной кислоты в воде за 45 минут, с получением формиата 5-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)этокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (I-6, 840 мг, 62,52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 401,17.

Следующие промежуточные соединения в таблице А2 получали способом, аналогичным способу, использованному для получения промежуточного соединения I-6.

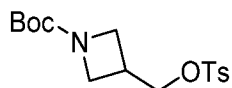
Таблица А2

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H] ⁺
	K-9	5-((5-аминопентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	360

Получение 4-(азетидин-3-илметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, ТФК (I-7)



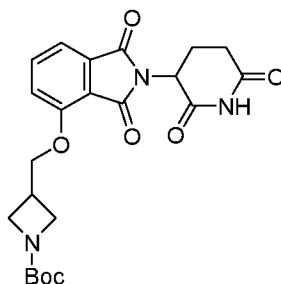
5 Стадия 1: Получение трет-бутил 3-((тозилокси)метил)азетидин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (1,87 г, 9,987 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (50,00 мл, 786,502 ммоль, 78,75 экв.) 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 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 5 часов. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ТГФ (1:1), с получением трет-бутил-3-((тозилокси)метил)азетидин-1-карбоксилата (2,65 г, 77,72%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 342$.

15

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



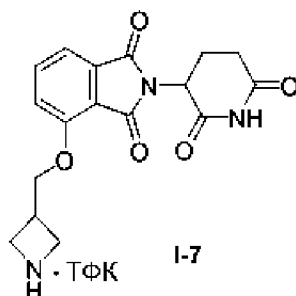
К раствору трет-бутил-3-((тозилокси)метил)азетидин-1-карбоксилата (2,30 г, 8,387 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (15,00 мл) добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (2,86 г, 8,387 ммоль, 1 экв.) и Na_2CO_3 (1,33 г, 12,581 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 часов в атмосфере сухого азота. Гасили реакцию водой комнатной температуры. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над

20

безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-([(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси)метил)азетидин-1-карбоксилата (3,37 г, 90,61%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444$.

5

Стадия 3: Получение 4-(азетидин-3-илметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, ТФК (I-7)



К раствору трет-бутил-3-([(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси)метил)азетидин-1-карбоксилата (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. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя смесью 0-100% ACN в воде за 45 минут, с получением 4-(азетидин-3-илметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, ТФК (I-7, 1,712 г, 87,72%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344,12$.

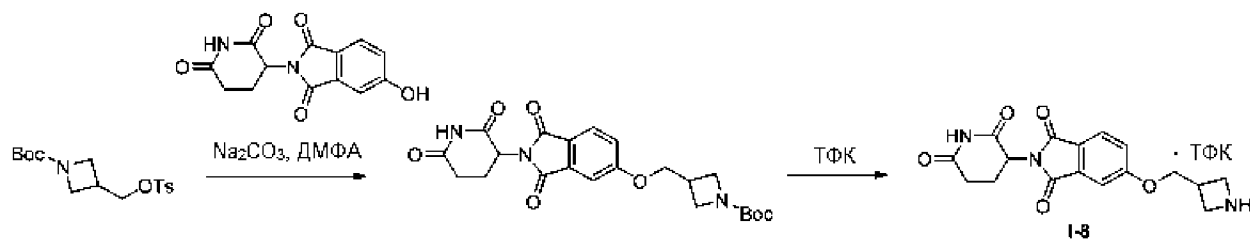
15

Следующие промежуточные соединения в таблице А3 получали способом, аналогичным способу, использованному для получения промежуточного соединения I-7.

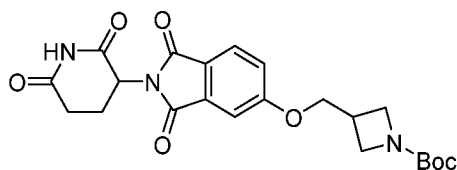
Таблица А3.

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$
	K-10	4-[3-(азетидин-3-ил)пропокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	372

20 Получение 5-(азетидин-3-илметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, ТФК (I-8)

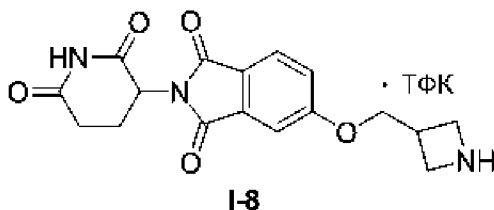


Стадия 1: Получение трет-бутил-3-([(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси)метил)азетидин-1-карбоксилата



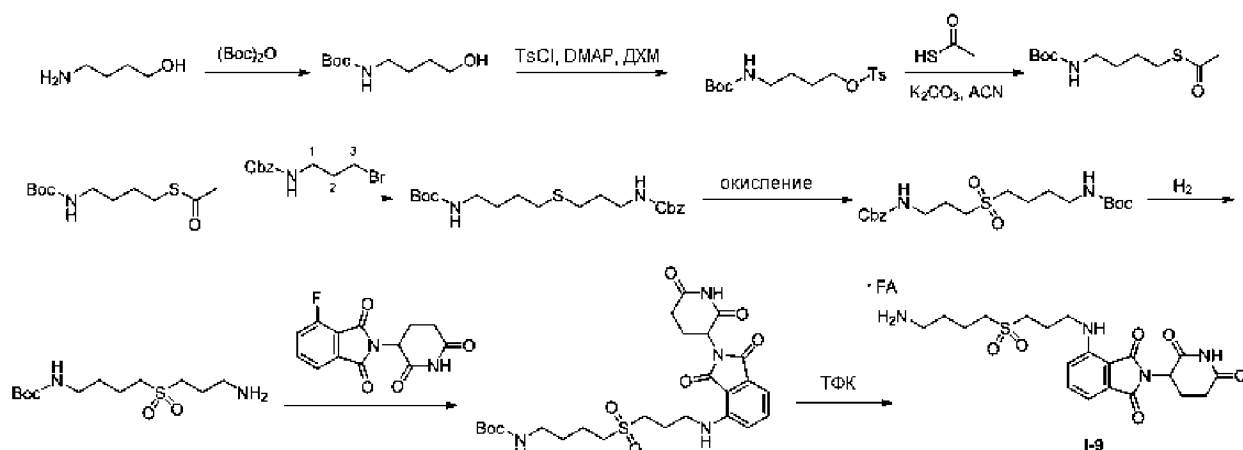
К раствору трет-бутил-3-((тозилокси)метил)азетидин-1-карбоксилата (2,50 г, 9,116 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (15,00 мл) добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-дион (3,11 г, 9,116 ммоль, 1 экв.) и Na_2CO_3 (1,45 г, 13,675 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при 80 °С в течение 5 часов в атмосфере сухого азота. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры и гасили водой, затем экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали трет-бутил-3-([(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (2,15 г, 53,18%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444$.

Стадия 2: Получение 5-(азетидин-3-илметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, ТФК (**I-8**)

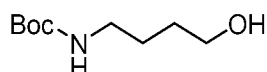


К раствору трет-бутил-3-([(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси)метил)азетидин-1-карбоксилата (1,41 г, 3,180 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли ТФК (10,00 мл, 134,630 ммоль, 42,34 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя смесью 0-100% ACN в воде за 45 минут, с получением 5-(азетидин-3-илметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, ТФК (**I-8**, 906,2 мг, 81,38%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344,12$.

Получение 4-((3-((4-аминобутил)сульфонил)пропил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, FA (I-9)

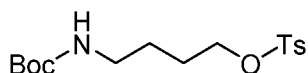


5 Стадия 1: Получение трет-бутил-N-(4-гидоксибутил)карбамата



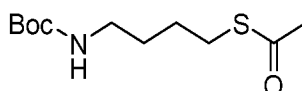
Раствор ди-трет-бутилдикарбоната (52,89 г, 242,321 ммоль, 1,5 экв.) и 4-аминобутан-1-ола (14,40 г, 161,547 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (160,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали раствор досуха и очищали маслянистый остаток колоночной флэш-хроматографией (элюируя смесью 40-60% EtOAc-гексан) с получением трет-бутил-N-(4-гидоксибутил)карбамата в виде бесцветного маслянистого вещества, которое затвердевало при стоянии в белое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 190.

Стадия 2: Получение 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил 4-метилбензолсульфоната



К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(4-гидоксибутил)карбамата (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 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °С, затем 5 часов при комнатной температуре. Концентрировали раствор при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ТГФ (1:1), с получением 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил 4-метилбензолсульфоната (45,6 г, 82,17%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 344.

Стадия 3: Получение S-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)этанттиоата

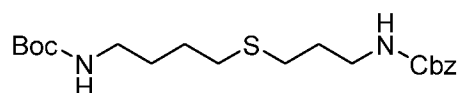


К перемешиваемому раствору 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил-4-метилбензолсульфоната (45,60 г, 132,774 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (300,00 мл) добавляли этантионовую S-кислоту (15,16 г, 199,161 ммоль, 1,5 экв.) и K₂CO₃ (55,05 г, 398,323 ммоль, 3 экв.).

Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре.

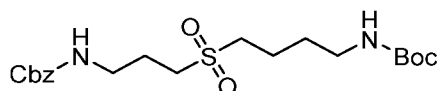
Концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ТГФ (1:1), с получением S-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)этантаноата (28,7 г, 87,39%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 248$.

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



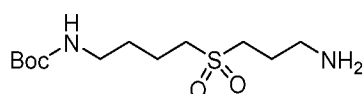
К раствору S-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)этантаноата (3,60 г, 14,554 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (90,00 мл, 2222,902 ммоль, 152,73 экв.) добавляли бензил-(3-бромпропил)карбамат (4,36 г, 16,010 ммоль, 1,1 экв.) и NaOMe (3,15 г, 58,217 ммоль, 4 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 часов. Гасили реакцию водой комнатной температуры. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя смесью 0-100% ACN в NH_4HCO_3 в воде, с получением бензил-N-[3-([4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил]сульфанил)пропил]карбамата (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



К раствору бензил-N-[3-([4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил]сульфанил)пропил]карбамата (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 затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя смесью 0-100% ACN в NH_4HCO_3 в воде за 30 минут, с получением бензил-N-(3-[4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутансульфонил]пропил)карбамата (2 г, 44,81%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 429$.

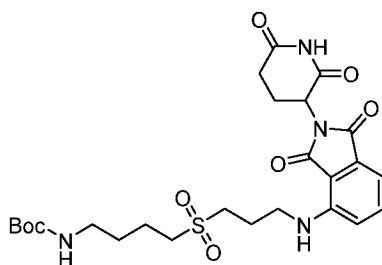
Стадия 6: Получение трет-бутил-(4-((3-аминопропил)сульфонил)бутил)карбамата



К раствору бензил-N-(3-[4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутансульфонил]пропил)карбамата (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 5% $Pd(OH)_2/C$ (977,68 мг,

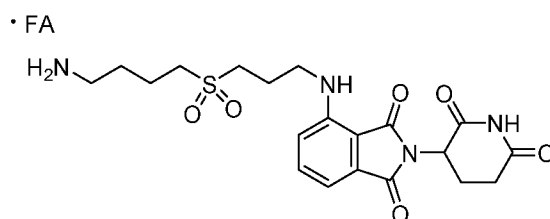
6,962 ммоль, 1,53 экв.). Полученный раствор перемешивали при 60 °С в течение 12 часов при одной атмосфере водорода. Фильтровали полученную смесь, промывали осадок на фильтре MeOH (3 x 30 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-((3-аминопропил)сульфонил)бутилкарбамата (1,12 г, неочищенный) в виде черного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 295$.

Стадия 7: Получение трет-бутил-4-((3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропил)сульфонил)бутилкарбамата



К раствору трет-бутил-4-((3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропил)сульфонил)бутилкарбамата (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.). Полученный раствор перемешивали при 90 °С в течение 3 часов в атмосфере сухого азота. Разбавляли полученную смесь 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 фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя смесью 0-100% ACN в 0,1% растворе муравьиной кислоты в воде за 45 минут, с получением трет-бутил-4-((3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропил)сульфонил)бутилкарбамата (970 мг, 46,31%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 551$.

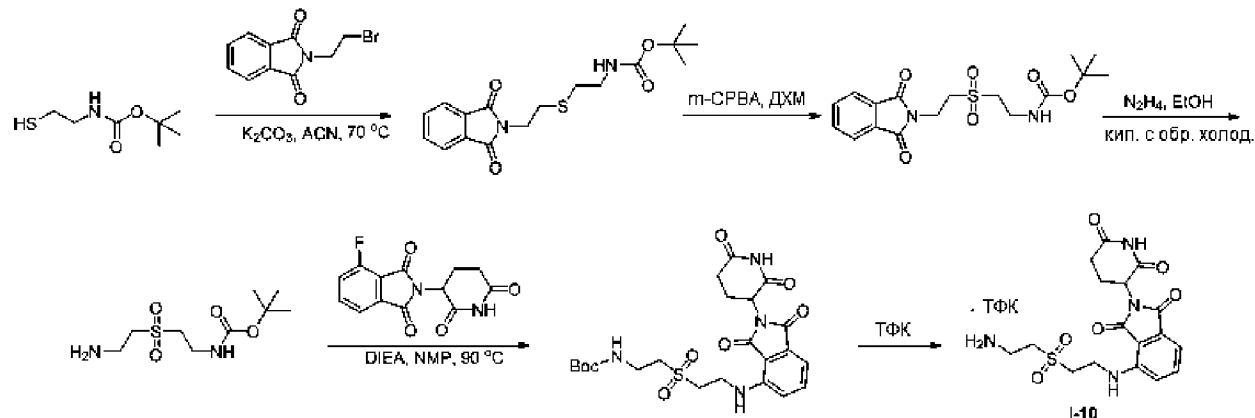
Стадия 8: Получение 4-((3-((4-аминобутил)сульфонил)пропил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, FA (I-9)



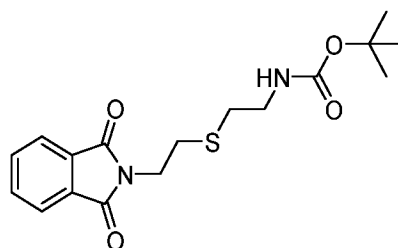
К раствору трет-бутил-4-((3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропил)сульфонил)бутилкарбамата (970,00 мг, 1,762 ммоль, 1,00 экв.) добавляли сухой 4 н. раствор HCl в диоксане (5,00 мл, 164,559 ммоль, 93,41 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 часов и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя смесью 0-100% ACN в 0,1% растворе муравьиной кислоты в воде за 45 минут, с получением 4-((3-((4-аминобутил)сульфонил)пропил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-

ил)изоиндол-1,3-диона, FA (I-9, 712 мг, 89,17%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 451,16$.

Получение 4-[[2-(2-аминоэтансульфонил)этил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, ТФК (I-10)

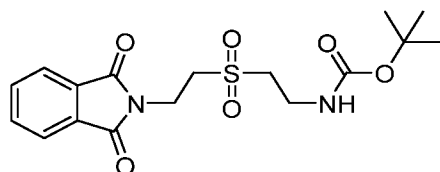


Стадия 1: Получение трет-бутил-N-(2-[[2-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)этил]сульфанил]этил)карбамата



К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-(2-сульфанилэтил)карбамата (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 сухого азота. Через 5 часов экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 300 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc (от 5:1 до 1:1), с получением трет-бутил-N-(2-[[2-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)этил]сульфанил]этил)карбамата (8,20 г, 82,96%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 351$.

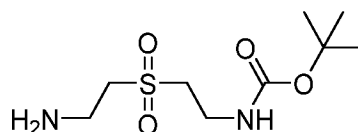
Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)этансульфонил]этил]карбамата



К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-(2-[[2-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)этил]сульфанил]этил)карбамата (8,20 г, 23,400 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли m-

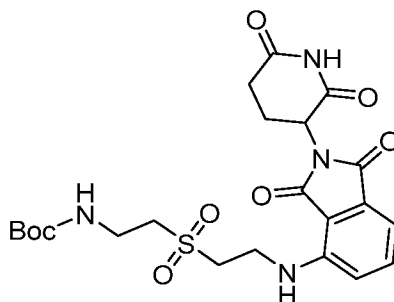
CPBA (12,11 г, 70,199 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Затем гасили реакцию насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл) при комнатной температуре. К полученной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3 x 400 мл). Отделяли органическую фазу и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (от 5:1 до 1:1) с получением трет-бутил-N-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)этансульфонил]этил]карбамата (8,40 г, 87,30%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 383$.

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



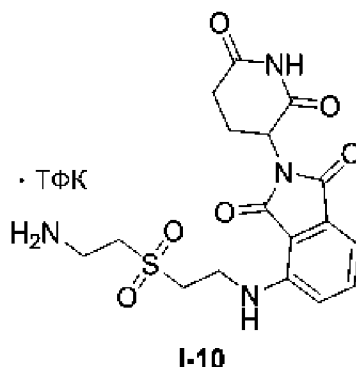
К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)этансульфонил]этил]карбамата (3,40 г, 8,891 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (100 мл) добавляли гидразингидрат (0,89 г, 17,781 ммоль, 2,00 экв.) при 80 °C в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 80 °C в атмосфере сухого азота. Фильтровали полученную смесь, промывали осадок на фильтре EtOH (100 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтансульфонил)этил]карбамата (1,88 г, 77,94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253$.

Стадия 4: Получение трет-бутил-(2-((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)сульфонил)этил)карбамата



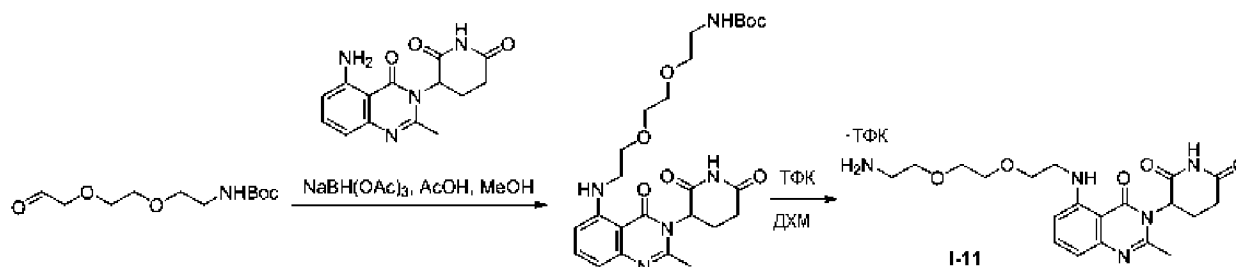
К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтансульфонил)этил]карбамата (1,88 г, 7,451 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-диона (2,26 г, 8,196 ммоль, 1,10 экв.) в NMP (25,00 мл) по каплям добавляли DIEA (2,89 г, 22,352 ммоль, 3,00 экв.) при 90 °C в атмосфере сухого азота и перемешивали раствор в течение 12 часов. Охлаждали полученную смесь и 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 фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (1:1), с получением трет-бутил-(2-((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)сульфонил)этил)карбамата (1,58 г, 40,03%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509$.

Стадия 5: Получение 4-[[2-(2-аминоэтансульфонил)этил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, ТФК (I-10)

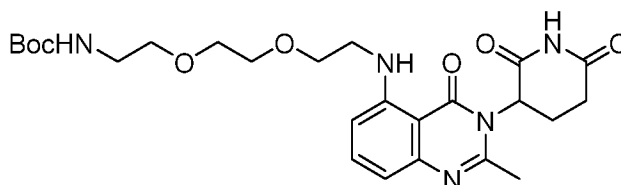


К перемешиваемой смеси трет-бутил-(2-((2-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндолин-4-ил)амино)этил)сульфонил)этил)карбамата (1,54 г, 3,028 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли ТФК (5,0 мл) при 25 °С в атмосфере сухого азота. Через 1 час концентрировали полученную смесь под вакуумом с получением промежуточного соединения **I-10** (1,68 г, 122,25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 409,11$.

Получение 3-[5-([2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]амино)-2-метил-4-оксохиназолин-3-ил]пиперидин-2,6-диона, ТФК (I-11)

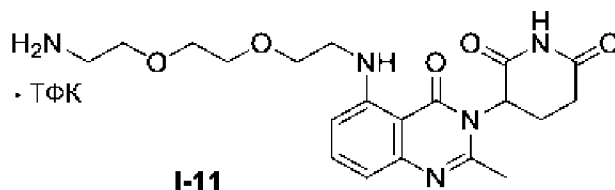


Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-(2-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамата



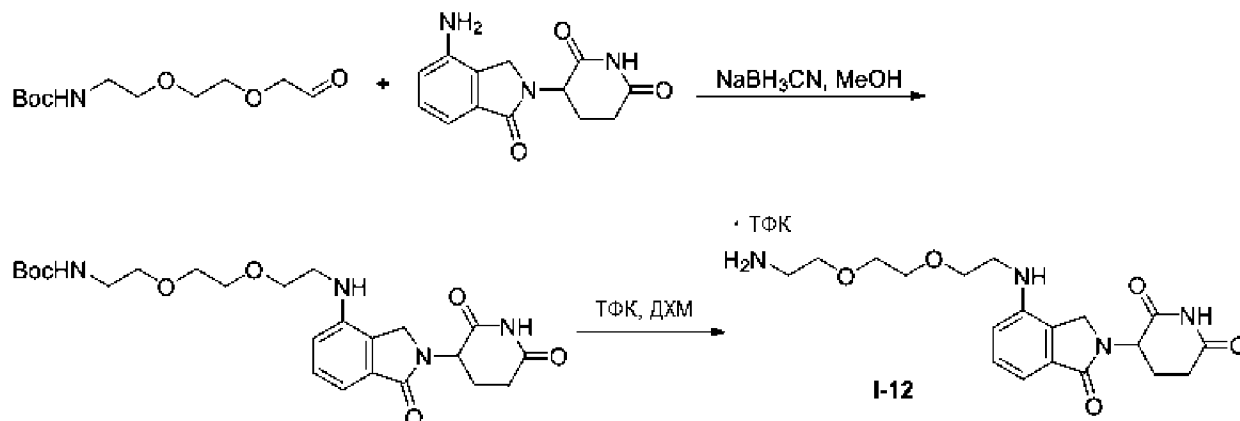
К перемешиваемому раствору 4-гидрокси-2,2-диметил-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-оля (1,25 г, 4,995 ммоль, 1 экв.) и 3-(5-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-диона (1,43 г, 4,995 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (30,00 мл) добавляли NaBH_3CN (0,63 г, 9,990 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NH_4Cl при 0 °С, выпаривали растворитель и очищали полученный остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (9:1), с получением трет-бутил-(2-(2-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамата (1,29 г, 49,70%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 518$.

Стадия 2: Получение 3-[5-([2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]амино)-2-метил-4-оксохиназолин-3-ил]пиперидин-2,6-диона, ТФК (I-11)

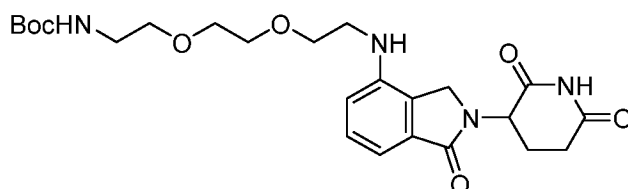


- 5 Раствор трет-бутил-(2-(2-(2-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамата (1,29 г, 2,483 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (8,49 г, 74,481 ммоль, 30 экв.) в ДХМ (6,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь и очищали полученный остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях (колонка: силикагель С18; подвижная фаза: АСН в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм), с получением 3-[5-([2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]амино)-2-метил-4-оксохиназолин-3-ил]пиперидин-2,6-диона, ТФК (I-11, 1,56 г, 95,13%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 418,20.

- 15 **Получение 3-[4-([2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]амино)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона, ТФК (I-12)**



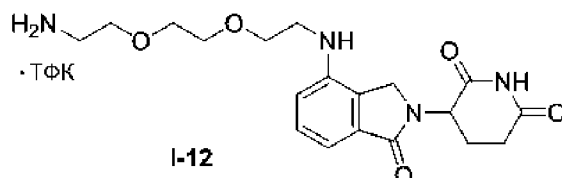
- 20 Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамата



- 25 К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2-(2-(2-оксоэтокси)этокси)этил)карбамата (1,33 г, 0,005 ммоль, 1,00 экв.) и леналидомида (1,38 г, 5,323 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (20,00 мл) добавляли NaBH₃CN (0,67 г, 0,011 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа. Затем гасили реакцию насыщенным водным раствором NH₄Cl при 0 °С, выпаривали растворитель и очищали полученный остаток колоночной хроматографией

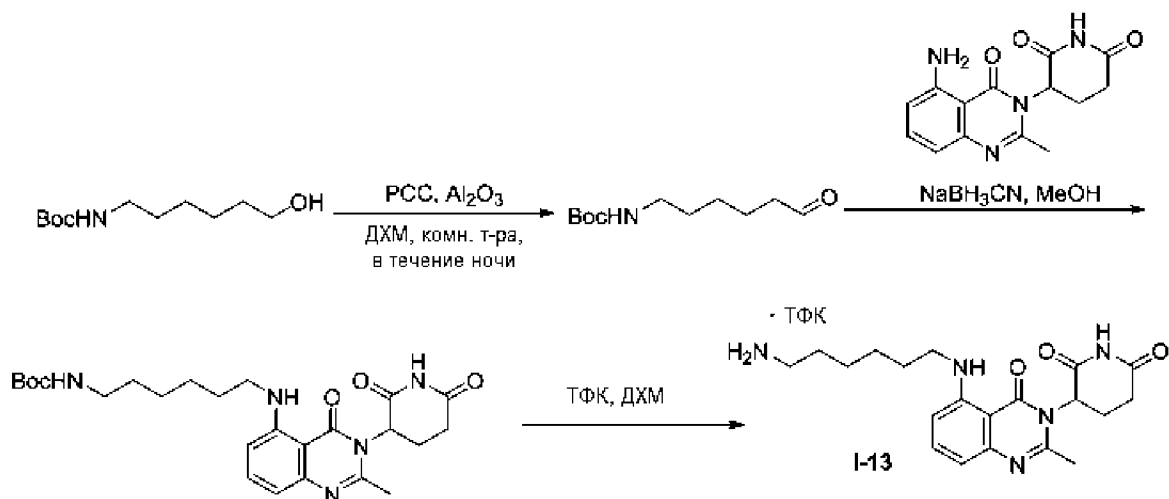
на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (9:1), с получением трет-бутил-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамата (0,92 г, 34,12%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 491$.

5 Стадия 2: Получение 3-[4-([2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]амино)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона, ТФК (I-12)

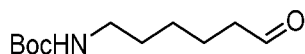


Раствор трет-бутил-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамата (1,20 г, 2,436 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (5,56 г, 48,724 ммоль, 20,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь и очищали полученный остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя 10-50% ACN в воде за 10 мин, обнаруживали при УФ 254 нм, с получением 3-[4-([2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]амино)-1-оксо-3H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона, ТФК (I-12, 979 мг, 93,87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 391,19$.

Получение 3-(5-((6-аминогексил)амино)-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона, трифторацетата (I-13)



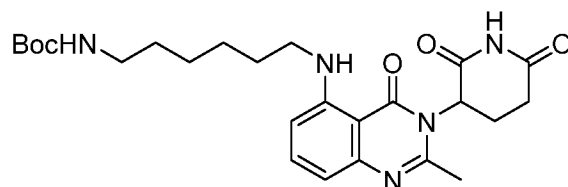
20 Стадия 1: Получение трет-бутил-N-(6-оксогексил)карбамата



К перемешиваемому раствору трет-бутил-(6-гидрогексил)карбамата (800,00 мг, 3,681 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли PCC (1190,31 мг, 5,522 ммоль, 1,50 экв.) и оксид алюминия (75,07 мг, 0,736 ммоль, 0,20 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали раствор и очищали остаток колоночной

хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/МеОН (10:1), с получением трет-бутил-N-(6-оксогексил)карбамата (500 мг, 63,09%) в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 2: Получение трет-бутил-(6-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)гексил)карбамата

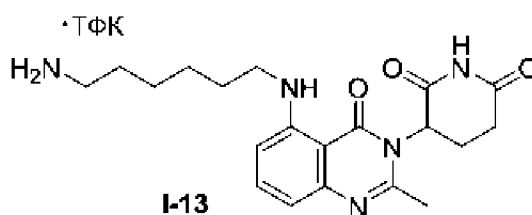


К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(6-оксогексил)карбамата (380,00 мг, 1,765 ммоль, 1,00 экв.) и 3-(5-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона (252,66 мг, 0,883 ммоль, 0,50 экв.) в МеОН (5,00 мл) добавляли NaBH_3CN (221,84 мг, 3,530 ммоль, 2,00 экв.).

Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре.

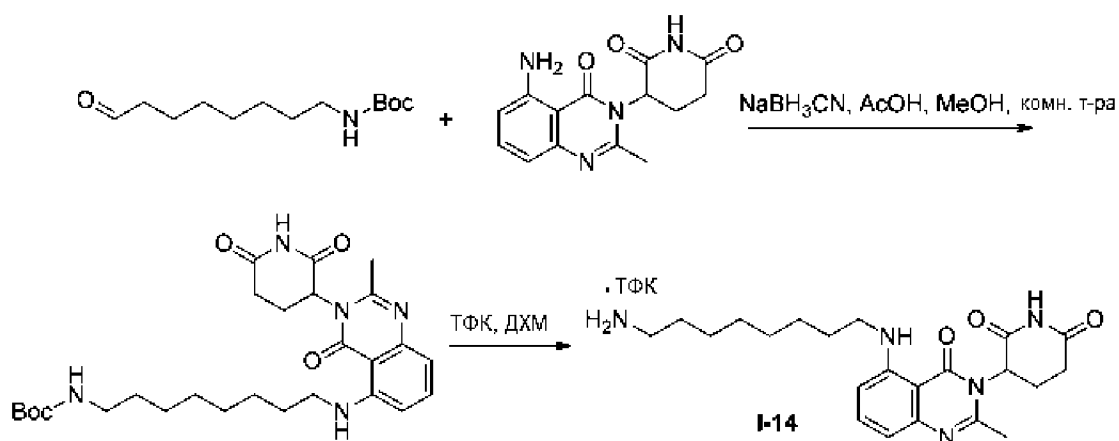
Концентрировали раствор и очищали препаративной ТСХ (элюируя смесью ДХМ/МеОН, 20:1) с получением трет-бутил-(6-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)гексил)карбамата (200 мг, 23,34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486$.

Стадия 3: Получение 3-(5-((6-аминогексил)амино)-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона, ТФК (**I-13**)

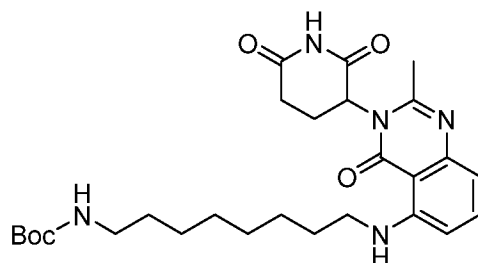


К перемешиваемому раствору трет-бутил-(6-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)гексил)карбамата (100 мг) в ДХМ (1,00 мл) добавляли ТФК (0,50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением трифторацетата 3-(5-((6-аминогексил)амино)-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона (80 мг, 83,98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 386,21$.

Получение 3-(5-((8-аминооктил)амино)-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона, ТФК (I-14)

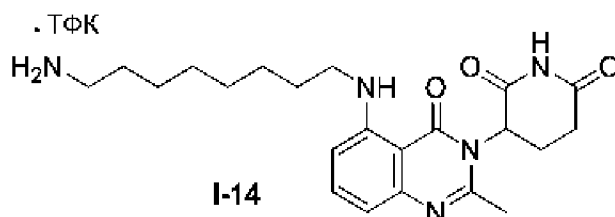


5 Стадия 1: Получение трет-бутил-(8-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)октил)карбамата



К перемешиваемой смеси 3-(5-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона (500,00 мг, 1,746 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-(8-оксооктил)карбамата (850,00 мг, 3,493 ммоль, 2,00 экв.) в MeOH добавляли AcOH (350,00 мг, 5,828 ммоль, 3,34 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и затем добавляли NaBH₃CN (9,22 мг, 0,147 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали еще 1 час при комнатной температуре. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя смесью 0-100% ACN в воде за 30 минут, с получением трет-бутил-(8-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)октил)карбамата (420 мг, 46,82%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 514.

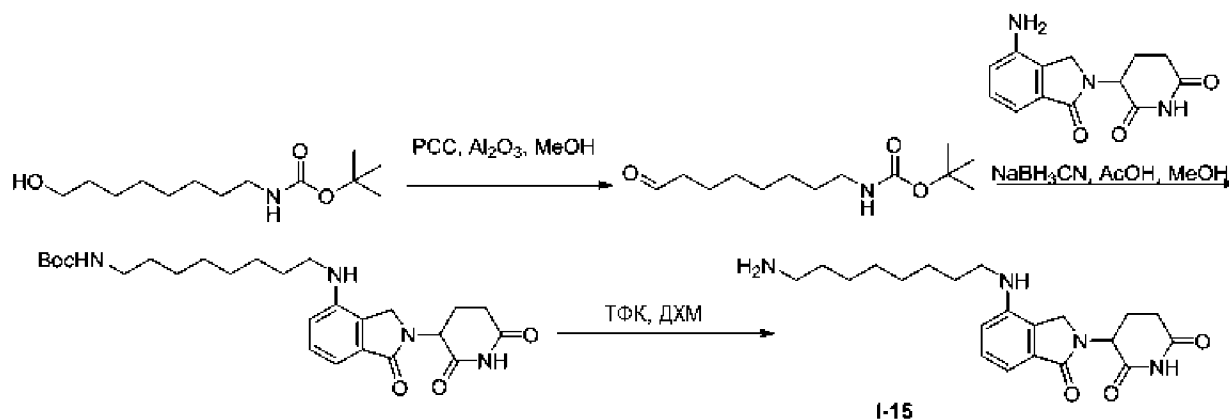
20 Стадия 2: Получение 3-(5-((8-аминооктил)амино)-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона, ТФК (I-14)



К раствору трет-бутил-(8-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)амино)октил)карбамата (1,54 г, 2,998 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл)

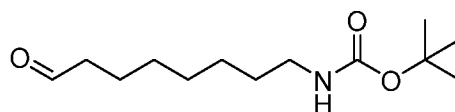
добавляли ТФК (10,00 мл, 134,630 ммоль, 44,90 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 6 часов. Концентрировали раствор и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка С18), элюируя смесью 0-100% ACN в воде за 35 минут, с получением 3-(5-((8-аминооктил)амино)-2-метил-4-оксохинолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона, ТФК (**I-14**, 1,4 г, 112,92%), в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 414,24$.

Получение 3-(4-((8-аминооктил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**)



10

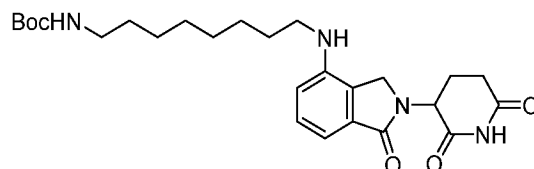
Стадия 1: Получение трет-бутил-(8-оксооктил)карбамата



К перемешиваемой смеси трет-бутил-(8-гидроксиоктил)карбамата (1,00 г, 4,076 ммоль, 1,00 экв.) и PCC (878,51 мг, 4,076 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (15,0 мл) по частям добавляли Al_2O_3 (2,49 г, 24,454 ммоль, 6,00 экв.) при комнатной температуре и перемешивали суспензию в течение 2 часов в атмосфере сухого азота. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрацией и промывали ДХМ (10 x 10 мл). Концентрировали фильтрат под вакуумом и использовали смесь напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 243,34$.

15

Стадия 2: Получение трет-бутил-(8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)октил)карбамата

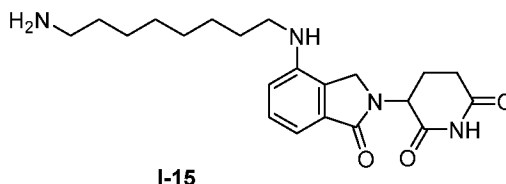


К перемешиваемой смеси трет-бутил-(8-оксооктил)карбамата (403,00 мг, 1,656 ммоль, 1,00 экв.) и 3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (429,36 мг, 1,656 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (15,0 мл) по частям добавляли $NaBH_3CN$ (312,21 мг, 4,968 ммоль, 3,00 экв.) и AcOH (0,01 мл, 0,158 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов в атмосфере сухого азота, затем фильтровали. Промывали осадок на фильтре MeOH (10 x 10 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Полученную смесь очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH 40:1) с получением трет-бутил-(8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-

25

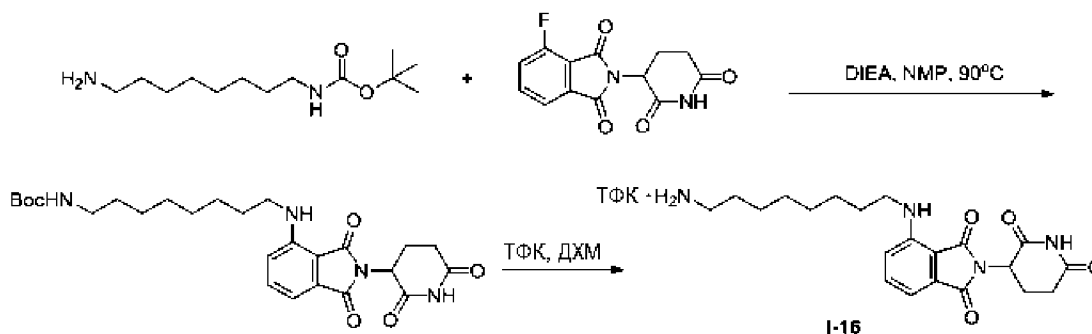
1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)октил)карбамата (153 мг, 18,61%) в виде темно-зеленого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 486,61$.

Стадия 3: Получение 3-(4-((8-аминооктил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-15)

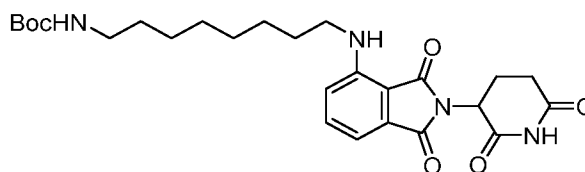


К перемешиваемой смеси трет-бутил-(8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)октил)карбамата (153,00 мг, 0,314 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4,00 мл) добавляли ТФК (1,00 мл) при комнатной температуре и перемешивали раствор в течение 2 часов в атмосфере сухого азота. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ (ДХМ / МеОН 40:1) с получением 3-(4-((8-аминооктил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (**I-15**, 110 мг, 88,71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 386,5$.

Получение 4-((8-аминооктил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, ТФК (I-16)



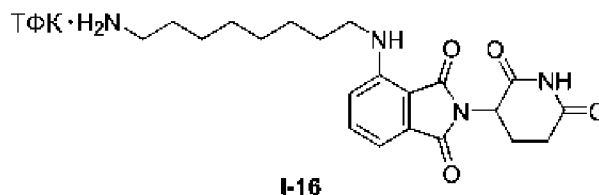
Стадия 1: Получение трет-бутил-(8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)октил)карбамата



К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (1,00 г, 3,620 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-(8-аминооктил)карбамата (973,19 мг, 3,982 ммоль, 1,10 экв.) в NMP (16 мл) добавляли DIEA (935,79 мг, 7,241 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °С. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и гасили водой (10 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (3 x 50 мл) и сушили объединенную органическую фазу над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1), с получением трет-бутил-(8-((2-(2,6-

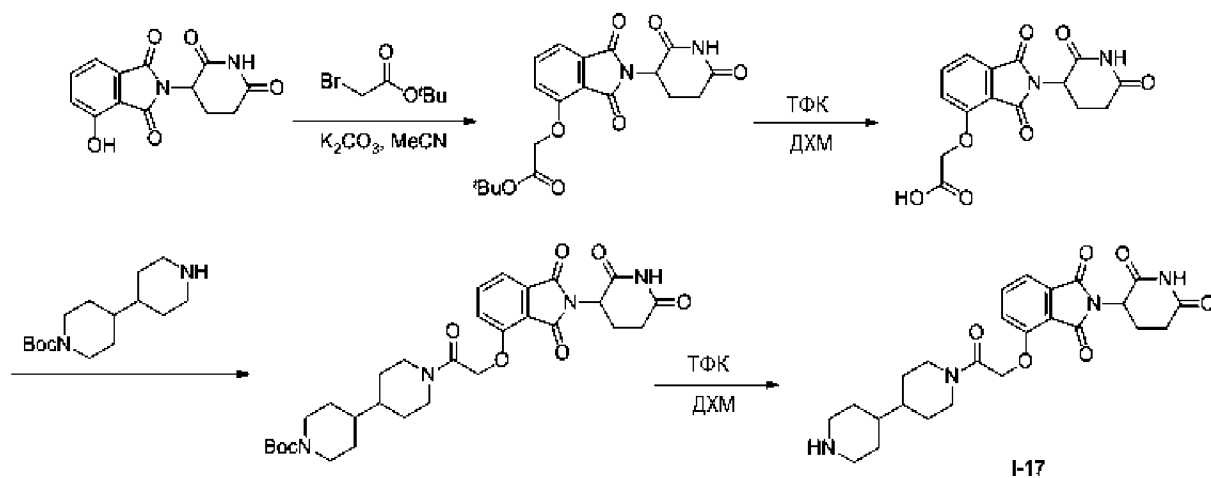
диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)октил)карбамата (1,19 г, 65,66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 501$.

Стадия 2: Получение 4-((8-аминооктил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, ТФК (I-16)

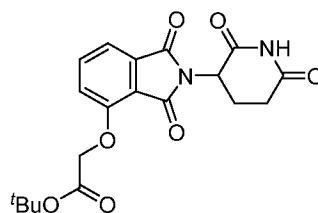


К перемешиваемому раствору трет-бутил-(8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)октил)карбамата (300 мг, 0,599 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10,00 мл) по каплям добавляли ТФК (2,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток на системе CombiFlash с получением 4-((8-аминооктил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона, ТФК (I-16, 130 мг, 54,17%), в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 401,15$.

Получение 4-(2-([4,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (I-17)



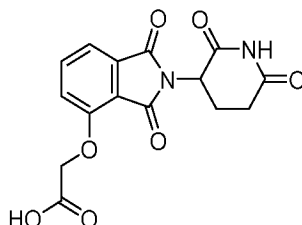
Стадия 1: Получение трет-бутил-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетата



К перемешиваемой смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (10 г, 36,5 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (7,56 г, 54,7 ммоль, 1,5 экв.) в ACN (300 мл) добавляли трет-бутил-2-бромацетат (7,82 г, 40,1 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и затем концентрировали при

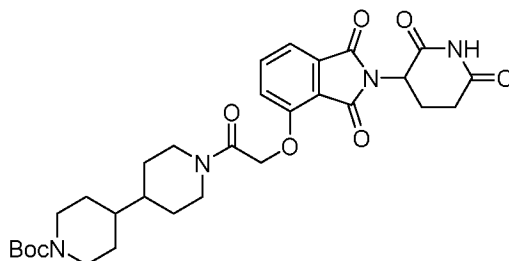
пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением трет-бутил-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетата (5,32 г, 37,56%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 389$.

5 Стадия 2: Получение 2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)уксусной кислоты



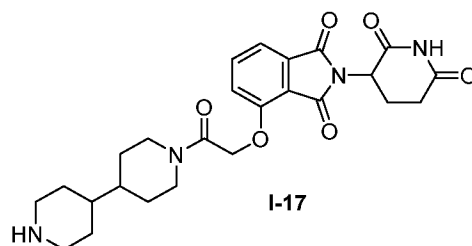
К перемешиваемой смеси трет-бутил-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетата (5,32 г, 13,69 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли ТФК (4,0 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенный раствор концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)уксусной кислоты (4,66 г, колич.) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 333$.

15 Стадия 3: Получение трет-бутил-1'-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетил)-[4,4'-бипиперидин]-1-карбоксилата



К перемешиваемой смеси 2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)уксусной кислоты (1,10 г, 3,311 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли DIEA (8,54 г, 6,622 ммоль, 2,00 экв.) и HATU (1,637 г, 4,30 ммоль, 1,30 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли трет-бутил-[4,4'-бипиперидин]-1-карбоксилат (0,89 г, 3,311 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали еще 1 час, затем гасили водой (20 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением трет-бутил-1'-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетил)-[4,4'-бипиперидин]-1-карбоксилата (1,36 г, 70,51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 583$.

Стадия 4: Получение 4-(2-([4,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (**I-17**)



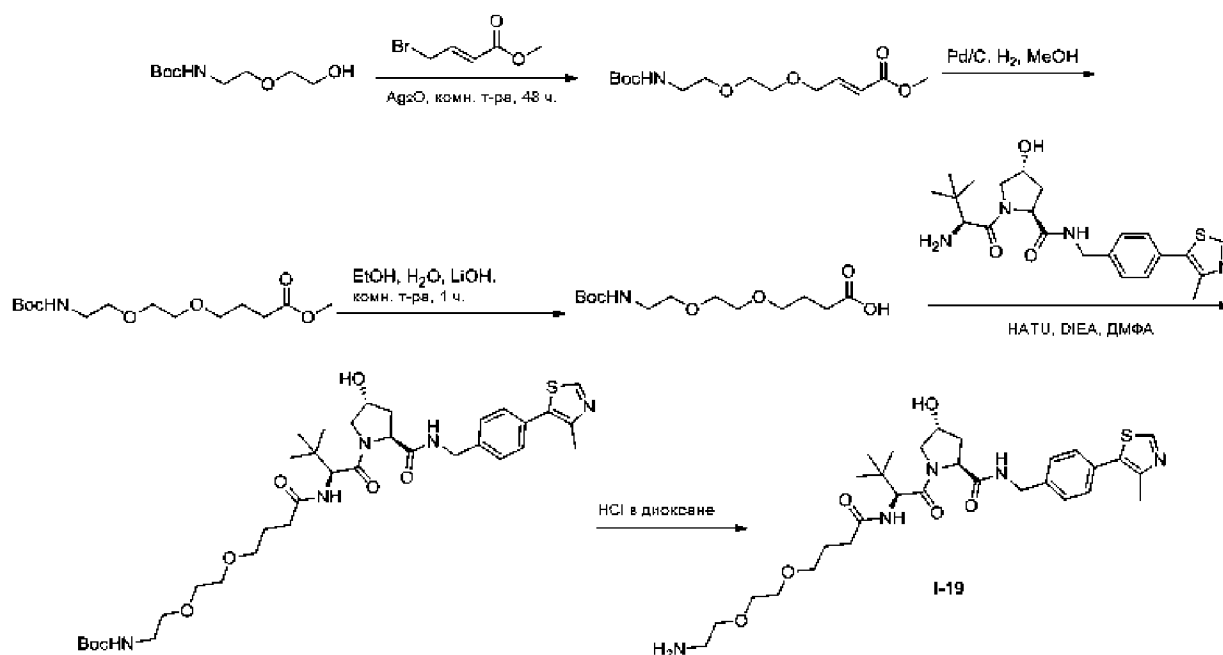
К перемешиваемой смеси трет-бутил-1'-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-
 5 диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетил)-[4,4'-бипиперидин]-1-карбоксилата (1,36 г, 2,334 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) по каплям добавляли ТФК (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 4-(2-([4,4'-
 бипиперидин]-1-ил)-2-оксоэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (**I-17**, 780 мг,
 10 69,25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 483$.

Следующие промежуточные соединения в таблице А4 получали таким же образом, как описано для получения **I-17**.

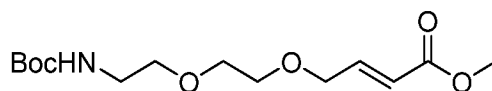
Таблица А4.

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$
	I-18	N-(8-аминооктил)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамид	459,4

Получение (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(2-(2-аминоэтокси)этокси)бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (I-19)

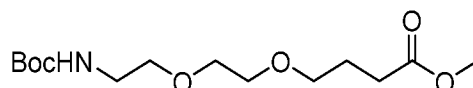


5 Стадия 1: Получение метил-(2E)-4-(2-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этокси]этокси)бут-2-еноата



В герметичную пробирку объемом 40 мл добавляли трет-бутил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамат (1,00 г, 4,872 ммоль, 1,00 экв.), метил-(2E)-4-бромбут-2-еноат (8,77 г, 48,991 ммоль, 10,06 экв.) и Ag_2O (3,22 г, 13,895 ммоль, 2,85 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Фильтровали полученную смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc (2 x 10 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1), с получением метил-(2E)-4-(2-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этокси]этокси)бут-2-еноата (380 мг, 25,71%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304$.

Стадия 2: Получение метил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азапентадекан-15-оата

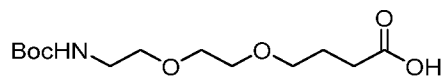


К раствору метил-(2E)-4-(2-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этокси]этокси)бут-2-еноата (380,00 мг, 1,253 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,00 мл) добавляли 10% Pd/C (66,65 мг) в атмосфере азота в 3-горлой круглодонной колбе объемом 50 мл. Перемешивали смесь в течение 4 часов при одной атмосфере водорода. Фильтровали реакционную смесь через слой Целит® и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-

триокса-5-азапентадекан-15-оата (300 мг, 78,43%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азапентадекан-15-овой кислоты

5



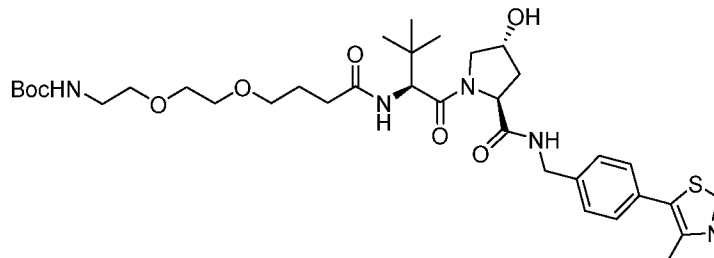
10

15

К перемешиваемому раствору полученного метил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азапентадекан-15-оата (280,00 мг, 0,917 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (2,00 мл) по каплям добавляли раствор LiOH (87,83 мг, 3,668 ммоль, 4,00 экв.) в воде (2,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл). Затем подкисляли водный слой до pH 6 с помощью HCl. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азапентадекан-15-овой кислоты (100 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,06 (с, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,54 – 3,34 (м, 8H), 3,06 (кд, *J* = 6,0, 3,3 Гц, 2H), 2,25 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,79 – 1,63 (м, 2H), 1,38 (д, *J* = 1,3 Гц, 9H).

20

Стадия 4: Получение трет-бутил-N-[2-[2-(3-[[[(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]пропокси)этокси]этил]карбамата



25

30

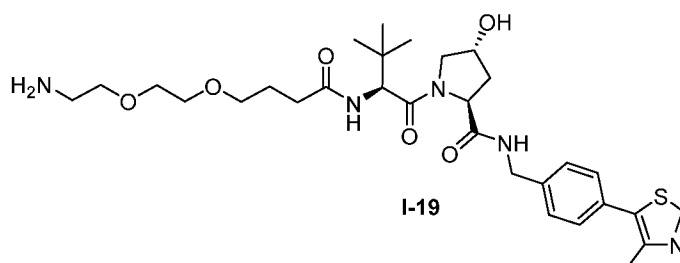
35

К перемешиваемой смеси 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азапентадекан-15-овой кислоты (400,00 мг, 1,373 ммоль, 1,00 экв.) и HATU (626,44 мг, 1,648 ммоль, 1,20 экв.) в DMFA (10,00 мл) по каплям добавляли DIEA (212,93 мг, 1,648 ммоль, 1,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. К полученной выше смеси 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 (472,92 мг, 1,098 ммоль, 0,8 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (50 мл). Отделяли органическую фазу и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/MeOH (20:1), с получением трет-бутил-N-[2-[2-(3-[[[(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]пропокси)этокси)этил]карбамата (300 мг, 31,04%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+ = 704$.

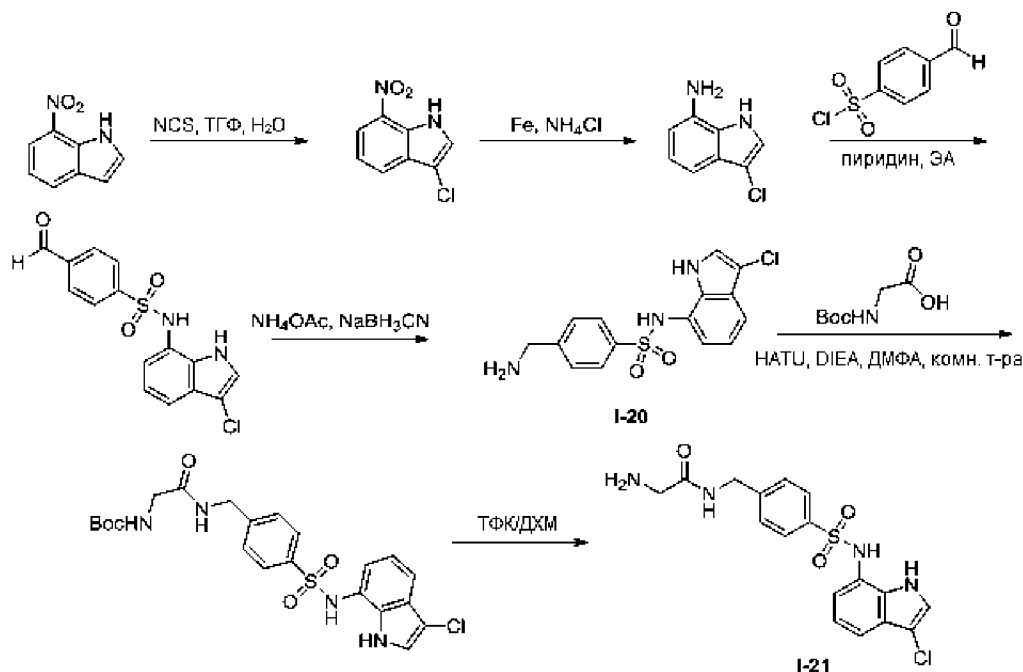
Стадия 5: Получение (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-(2-(2-аминоэтокси)этокси)бутанамидо)-3,3-

5 диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (I-19)

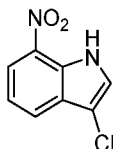


В вials объемом 8 мл добавляли трет-бутил-N-[2-[2-(3-[[2(S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропокси)этоксиэтил]карбамат (300,00 мг, 0,426 ммоль, 1,00 экв.) и 4 М HCl в диоксане (3,00 мл) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь в течение 2 часов. Концентрировали раствор при пониженном давлении с получением (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(2-(2-аминоэтокси)этокси)бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (**I-19**, 300 мг) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 604.

Получение 4-(аминометил)-N-(3-хлор-1Н-индол-7-ил)бензолсульфонамида (I-20) и 2-амино-N-([4-[(3-хлор-1Н-индол-7-ил)сульфамоил]фенил]метил)ацетамида (I-21)

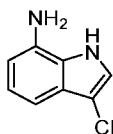


Стадия 1: Получение 3-хлор-7-нитро-1H-индола



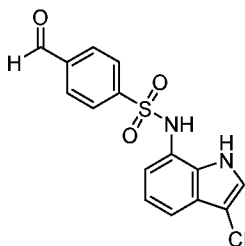
К смеси 7-нитроиндола (20,00 г, 123,344 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100,00 мл) и 0,1 н. HCl (1,6 мл) одной порцией добавляли NCS (16,47 г, 123,344 ммоль, 1 экв.). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляли воду (30 мл). Собирали полученный осадок фильтрацией; последовательно промывали водой, смесью MeOH/вода (1:1) и изопропиловым эфиром, и сушили с получением 3-хлор-7-нитро-1H-индола (24,4 г). ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 198$.

10 Стадия 2: Получение 3-хлор-1H-индол-7-амин



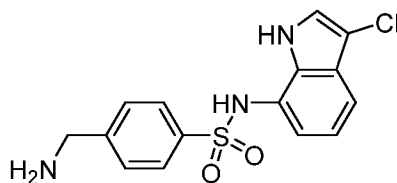
К суспензии 3-хлор-7-нитро-1H-индола (24,40 г, 124,116 ммоль, 1,00 экв.) и порошкообразного железа (27,73 г, 496,465 ммоль, 4 экв.) в ИПС (350,00 мл) добавляли NH₄Cl (53,11 г, 992,929 ммоль, 8 экв.) и воду (350,00 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 60 °С. Фильтровали полученную смесь и промывали осадок на фильтре EtOH (3 x 500 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли EtOAc (500 мл), затем подщелачивали до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 500 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 3-хлор-1H-индол-7-амин (16 г, 77,37%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 167$.

Стадия 3: Получение N-(3-хлор-1H-индол-7-ил)-4-формилбензолсульфонамида



25 К 3-хлор-1H-индол-7-амину (1,55 г, 9,303 ммоль, 1,00 экв.) в EtOAc (20,00 мл) добавляли 4-формилбензолсульфонилхлорид (2,09 г, 10,233 ммоль, 1,1 экв.) и пиридин (1,47 г, 18,606 ммоль, 2 экв.). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавляли EtOAc и последовательно промывали 1 н. HCl, водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором. Сушили органический слой над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя градиент от 10% до 60% EtOAc в гептане, с получением N-(3-хлор-1H-индол-7-ил)-4-формилбензолсульфонамида (1,90 г, 61,01%). ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 335$.

Стадия 4: Получение 4-(аминометил)-N-(3-хлор-1H-индол-7-ил)бензолсульфонамида (**I-20**)



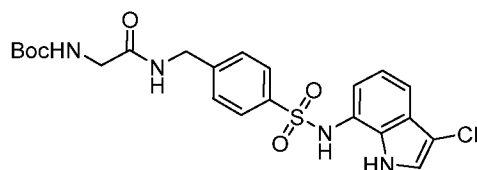
I-20

N-(3-хлор-1H-индол-7-ил)-4-формилбензолсульфонамид (2,29 г, 6,841 ммоль, 1,00 экв.)

- 5 растворяли в насыщенном растворе ацетата аммония в EtOH (137 мл, получали следующим образом: 150 мл EtOH нагревали до кипения с обратным холодильником, затем добавляли ацетат аммония до насыщения, затем добавляли 30% водный раствор гидроксида аммония (15,84 мл)). Через 5 часов добавляли NaBH_3CN (0,09 ммоль, 3 экв.) и нагревали реакционную смесь до 100 °C в течение 15 минут. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая
- 10 колонка C18), элюируя смесью 0-100% ацетонитрила в 0,1% растворе муравьиной кислоты в воде за 10 минут, с получением 4-(аминометил)-N-(3-хлор-1H-индол-7-ил)бензолсульфонамида (**I-20**, 45 мг, 40,05%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336,10$.

Стадия 5: Получение трет-бутил-(2-((4-(N-(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил)бензил)амино)-2-оксоэтил)карбамата

15

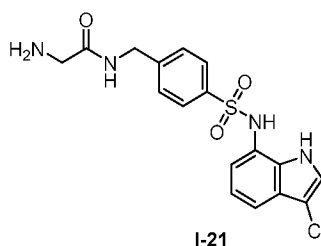


К перемешиваемой смеси 4-(аминометил)-N-(3-хлор-1H-индол-7-ил)бензолсульфонамида (280,0 мг, 0,834 ммоль, 1,00 экв.) и [(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусной кислоты (175,28 мг, 1,001 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (3,00 мл) по частям добавляли НАТУ (412,15 мг, 1,084 ммоль, 1,30 экв.) и DIEA (323,29 мг, 2,501 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 2 часов в атмосфере сухого азота. Концентрировали смесь и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением трет-бутил-(2-((4-(N-(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил)бензил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (172 мг, 40,17%) в виде белого твердого

25 вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493$.

Стадия 6: Получение 2-амино-N-([4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил]фенил]метил)ацетамида (**I-21**)

25



I-21

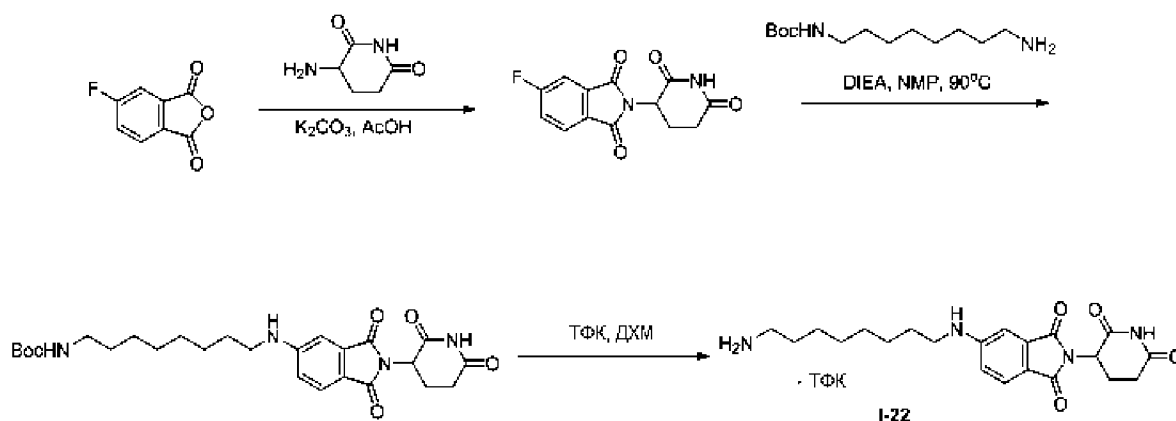
Смесь трет-бутил-(2-((4-(N-(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил)бензил)амино)-2-

- 30 оксоэтил)карбамата (162,00 мг, 0,329 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (1,00 мл, 13,463 ммоль, 40,97 экв.) в

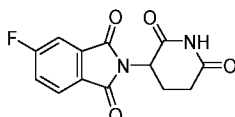
ДХМ (4,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере сухого азота. Концентрировали раствор и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 2-амино-N-([4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамойл]фенил]метил)ацетамида (**I-21**, 112 мг, 83,28%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 393$.

5

Получение 5-[(8-аминооктил)амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, ТФК (I-22**)**



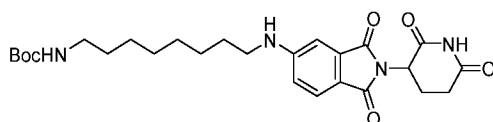
Стадия 1: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона



К перемешиваемой смеси 5-фтор-1,3-дигидро-2-бензофуран-1,3-диона (5,6 г, 33,713 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH (60 мл) добавляли хлорид 2,6-диоксопиперидин-3-аминия (5,55 г, 33,713 ммоль, 1,00 экв.) и ацетат натрия (5,53 г, 67,426 ммоль, 2,00 экв.) при 120 °C в атмосфере сухого азота. Через 14 часов концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления большей части уксусной кислоты. Выливали остаток в воду (100 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Фильтровали смесь. Осадок на фильтре промывали водой и сушили. В результате получали указанное в заголовке соединение (8,03 г, 81,92%) в виде розового твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 277$.

20

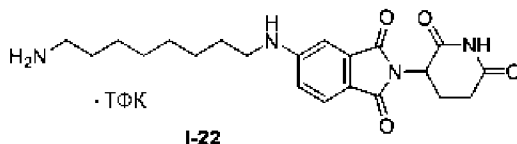
Стадия 2: Получение трет-бутил-N-(8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]амино]октил)карбамата



К перемешиваемой смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (5,00 г, 18,101 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-(8-аминооктил)карбамата (6,64 г, 27,152 ммоль, 1,50 экв.) в NMP (50,00 мл) добавляли DIEA (7,02 г, 54,304 ммоль, 3,00 экв.) при 90 °C. Через 3 часа в полученную смесь добавляли воду (100 мл), затем экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде, градиент от 0% до 50%; детектор, УФ 254

нм. В результате получали указанное в заголовке соединение (3,50 г, 36,69%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 501$.

Стадия 3: Получение 5-[(8-аминооктил)амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона, трифторацетата (**I-22**)



К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-(8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]амино]октил)карбамата (3,85 г, 7,691 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (9,00 мл) добавляли ТФК (3,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток на системе CombiFlash с получением **I-22** (2,22 г, 56,20%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,08 (с, 1H), 7,80 – 7,72 (м, 1H), 7,72 – 7,67 (м, 2H), 7,55 (дд, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,88 – 6,77 (м, 1H), 5,08 – 4,98 (м, 1H), 3,21 – 3,05 (м, 1H), 2,95 – 2,75 (м, 2H), 2,66 – 2,51 (м, 2H), 2,12 – 1,94 (м, 1H), 1,63 – 1,49 (м, 3H), 1,45 – 1,31 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 401,21$.

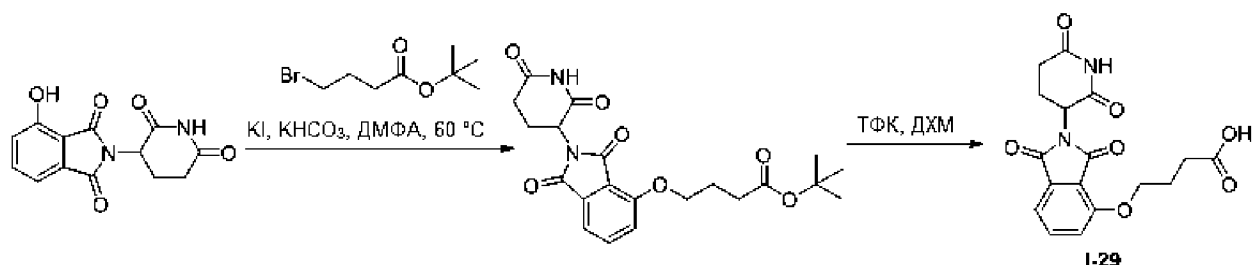
Следующие промежуточные соединения в таблице A5 получали таким же образом, как описано для получения **I-22**.

Таблица A5.

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$
	I-23	5-((6-аминогексил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	373,3
	I-24	5-((5-аминопентил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	359,15
	I-25	5-((4-аминобутил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	345,15

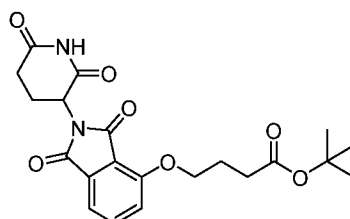
Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	I-26	4-((2-[(2-аминоэтил)(метил)амино]этил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	374,15
	I-27	4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	405,4
	I-28	4-((5-аминопентил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	359,4

Получение 4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси]бутановой кислоты (I-29)



5

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

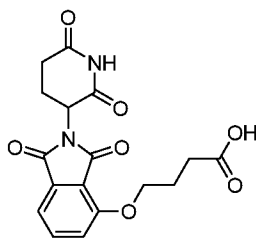


К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-диона (2,00 г, 7,293 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-бромбутаноата (1,95 г, 8,752 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (10,00 мл) добавляли KI (0,12 г, 0,729 ммоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (1,10 г, 10,940 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при 60 °С в течение 5 часов. Разбавляли смесь 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 указанного в заголовке продукта (1,5 г, 49,39%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 417$.

5

Стадия 2: Получение 4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси]бутановой кислоты (I-29)



I-29

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]бутаноата (450 мг, 1,081 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (1 мл). Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при 25 °С. Концентрировали полученную смесь. В результате получали I-29 (360 мг, 92,46%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) 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 $[M+H]^+ = 361,10$.

15

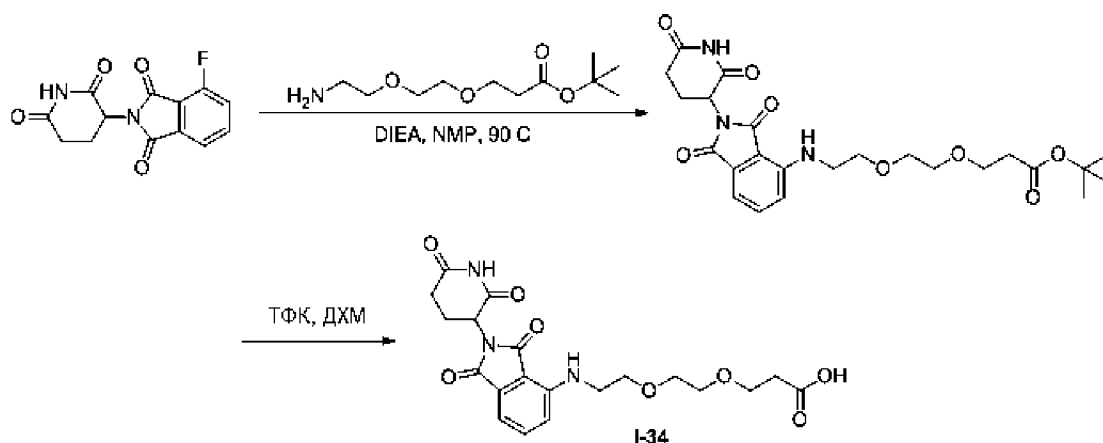
Следующие промежуточные соединения в таблице А6 получали таким же образом, как описано для получения промежуточного соединения I-29.

Таблица А6.

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$
	I-30	5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пентановая кислота	375,1
	I-31	7-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)гептановая кислота	403,1

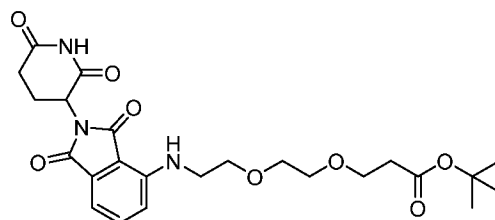
Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	I-32	6-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)гексановая кислота	389,4
	I-33	2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)уксусная кислота	333,2

Получение 3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)пропановой кислоты (I-34)



5

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

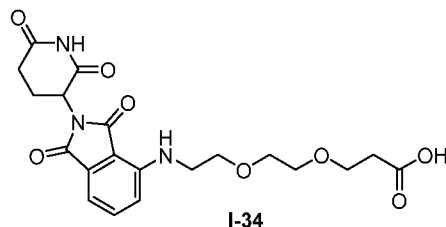


К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (1,00 г, 3,620 ммоль, 1,00 экв.) в NMP (10,00 мл) добавляли трет-бутил-3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропаноат (929,10 мг, 3,982 ммоль, 1,10 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Разбавляли полученную смесь EtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (10 мл x 5) и затем насыщенным солевым раствором (20 мл). Концентрировали полученную смесь при

пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью петролейный эфир/EtOAc (от 5:1 до 1:1), с получением трет-бутил-3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)пропаноата (1,14 г, 64,33%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 490$.

5

Стадия 2: Получение 3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)пропановой кислоты (I-34)

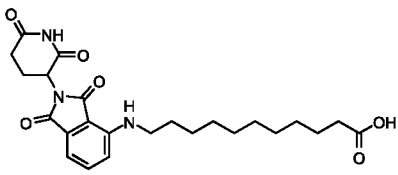
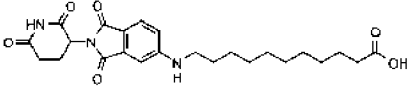
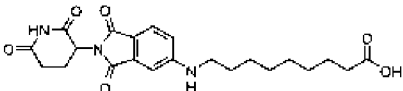
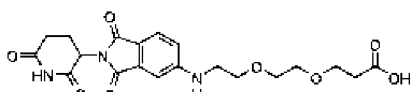
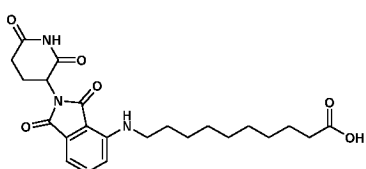
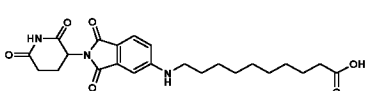
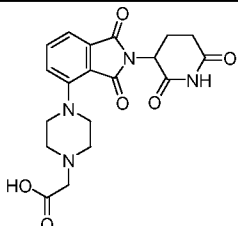


К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)пропаноата (1,14 г, 2,329 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) по каплям добавляли ТФК (0,52 мл, 4,551 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, колонка C18 со сферическим силикагелем; подвижная фаза, ACN в воде, градиент от 0% до 100% за 50 мин; 70 мл/мин, детектор, УФ 254 нм, с получением **I-34** (896 мг, 70,28%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 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 : $[M+H]^+ = 434,15$.

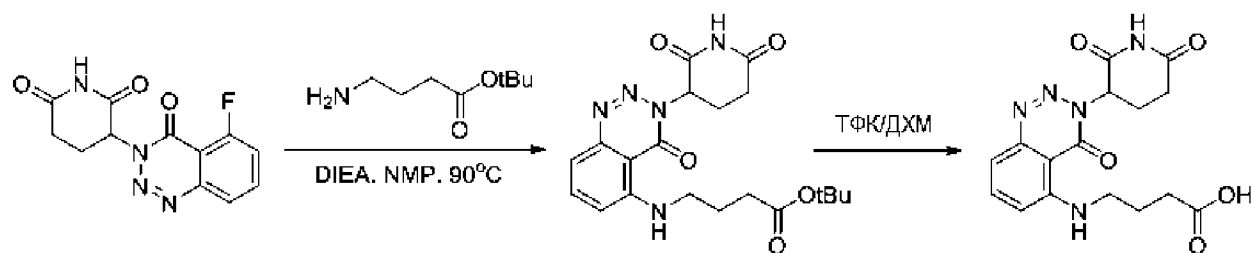
Следующие промежуточные соединения в таблице A7 получали таким же образом, как описано для получения промежуточного соединения **I-34**.

Таблица A7.

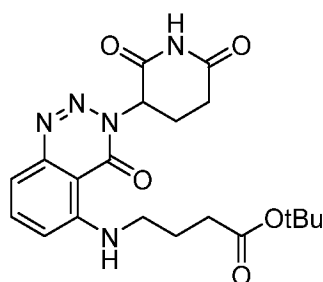
Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+$
	I-35	9-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]амино]нонановая кислота	430,19

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H] ⁺
	I-36	11-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)ундекановая кислота	458,3
	I-37	11-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)ундекановая кислота	458,4
	I-38	9-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)нонановая кислота	430,2
	I-39	3-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этокси)этокси)пропановая кислота	434,2
	I-40	10-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)декановая кислота	444,25
	I-41	10-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)декановая кислота	444,30
	K-18	2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота	401

Получение 4-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)бутановой кислоты (К-19)



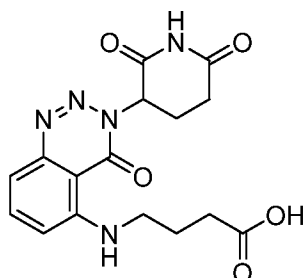
Стадия 1: Получение трет-бутил-4-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)бутаноата



В герметичную пробирку объемом 8 мл помещали 3-(5-фтор-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (100,00 мг, 0,362 ммоль, 1,00 экв.), NMP (1,50 мл), трет-бутил-4-аминобутаноат (86,47 мг, 0,543 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (140,37 мг, 1,086 ммоль, 3 экв.).

Перемешивали полученный раствор в течение 5 часов при 90 °С. Очищали реакционную смесь обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, MeCN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали 100 мг (66,49%) трет-бутил-4-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)бутаноата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 416.

Стадия 2: Получение 4-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)бутановой кислоты (К-19)



В герметичную пробирку объемом 8 мл помещали трет-бутил-4-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)бутаноат (90,00 мг, 0,217 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (5,00 мл) и ТФК (0,50 мл). Перемешивали полученный раствор в течение 30 минут при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 4-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)бутановой кислоты (70 мг, колич.) в виде светло-желтого неочищенного твердого вещества. Неочищенный продукт

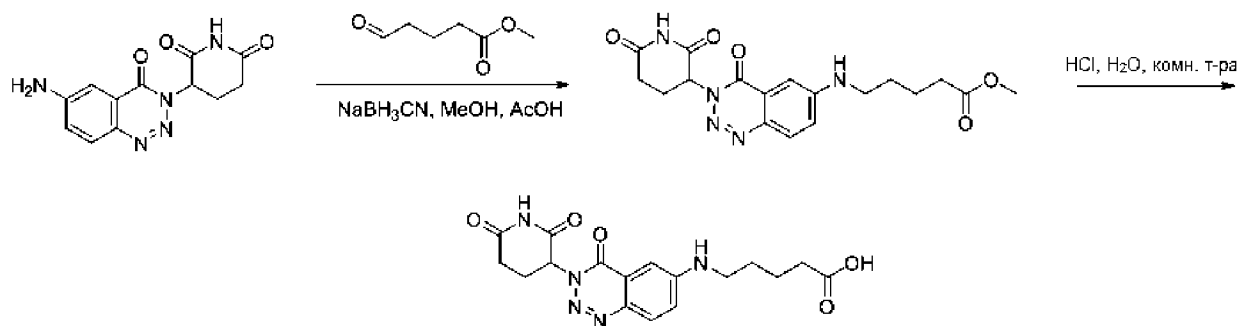
напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺= 360.

- 5 Следующие промежуточные соединения в таблице А8 получали таким же образом, как описано для получения промежуточного соединения **К-19**.

Таблица А8.

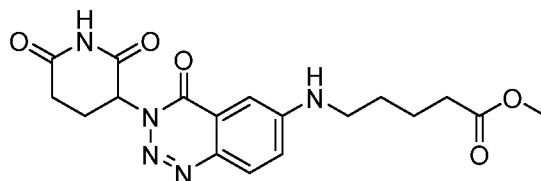
Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H] ⁺
	К-20	3-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)пропановая кислота	346
	К-21	3-[5-[(5-аминопентил)амино]-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил]пиперидин-2,6-дион	359

Получение 5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-6-ил)амино)пентановой кислоты (К-22)



10

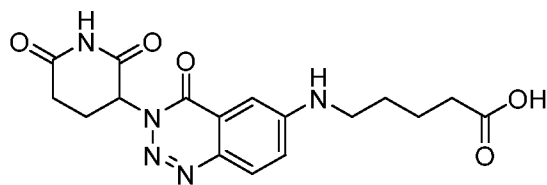
Стадия 1: Получение метил-5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-6-ил)амино)пентаноата



- 15 К перемешиваемому раствору 3-(6-амино-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)пиперидин-2,6-диона (120,00 мг, 0,439 ммоль, 1,00 экв.) и метил-5-оксопентаноата (57,15 мг, 0,439 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (2,00 мл) по частям добавляли AcOH (0,20 мл) при комнатной температуре. Полученную

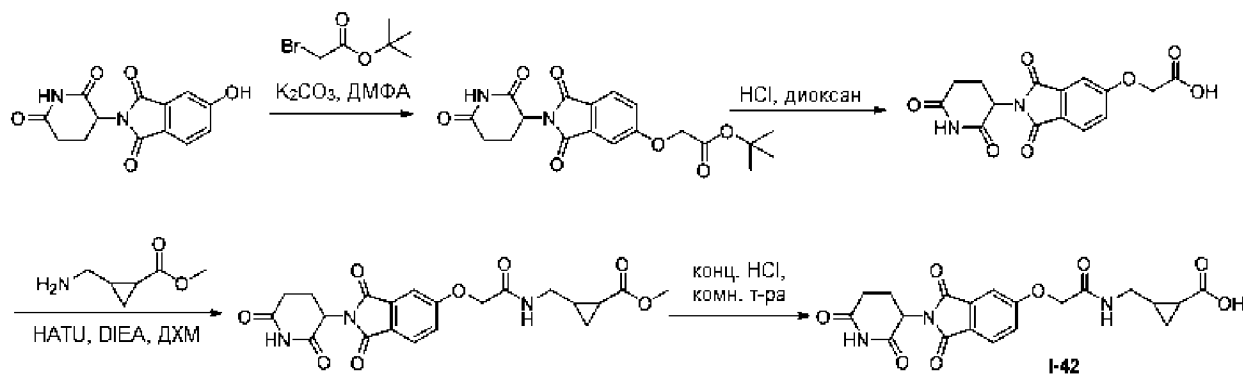
смесь перемешивали в течение 2 часов при 50 °С. К полученной выше смеси по частям добавляли NaBH_3CN (82,79 мг, 1,317 ммоль, 3,00 экв.) в течение 1 минуты. Полученную смесь перемешивали еще 2 часа при 50 °С. Разбавляли полученную смесь водой (20 мл). Экстрагировали водный слой CH_2Cl_2 (4x20 мл). Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением метил-5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-6-ил)амино)пентаноата, который напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388,15$.

Стадия 2: Получение 5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-6-ил)амино)пентановой кислоты (**K-22**)

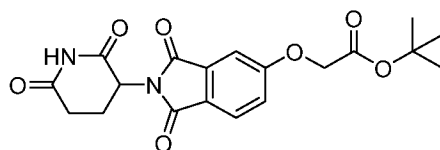


В вialу объемом 25 мл добавляли метил-5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-6-ил)амино)пентаноат (120,00 мг, 0,310 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (6 М, 5,00 мл, 0,027 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере воздуха, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной 5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-6-ил)амино)пентановой кислоты, которую напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 374,10$.

Получение 2-[[2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетида]метил]циклопропан-1-карбоновой кислоты (**I-42**)



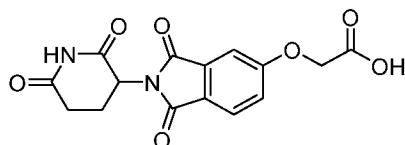
Стадия 1: Получение трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетата



К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (5,50 г, 20,056 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-2-бромацетата (3,91 г, 20,056 ммоль, 1,00 экв.) в

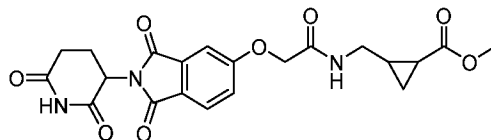
ДМФА (15,00 мл) добавляли K₂CO₃ (8,32 г, 60,168 ммоль, 3 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре, затем растворяли в воде, экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл) и концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетат (3,2 г, 45,19%) в виде грязновато-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



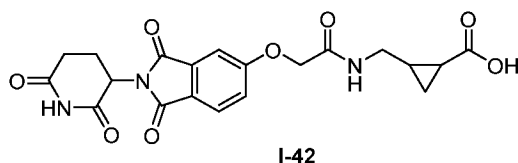
Раствор трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетата (3,20 г, 8,239 ммоль, 1,00 экв.) и сухого HCl в диоксане (15,00 мл, 493,678 ммоль, 59,92 экв.) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. В результате получали указанное в заголовке соединение (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



К перемешиваемому раствору [[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]уксусной кислоты (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) по каплям добавляли NATU (1150,07 мг, 3,025 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (781,84 мг, 6,049 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали метил-2-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамидо)метил]циклопропан-1-карбоксилат (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-42)

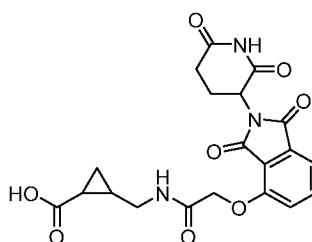


Смесь метил-2-[(2-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси)ацетамидо)метил]циклопропан-1-карбоксилата (763,90 мг, 1,00 экв.) и сухого 4 н. раствора HCl в диоксане (5,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре.

Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-

- 5 фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали **I-42** (338,2 мг) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 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 : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430,05$.

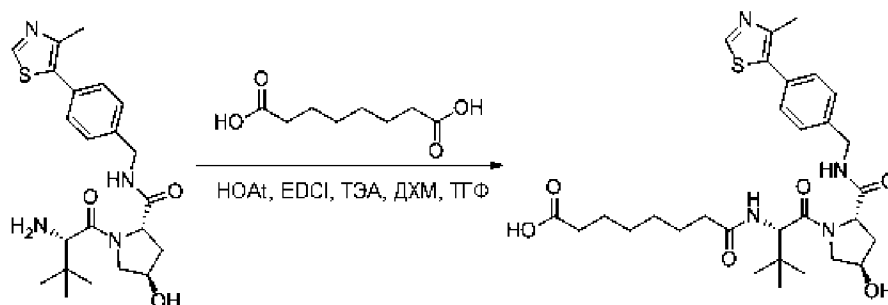
Получение метил-2-[(2-[(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси)ацетамидо)метил]циклопропан-1-карбоновой кислоты (I-43)



I-43

- 15 Соединение **I-43** (423 мг, 35,74%) в виде белого твердого вещества получали таким же образом, как описано для получения **I-42**. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 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 : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430,12$.

- 20 **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-44)**



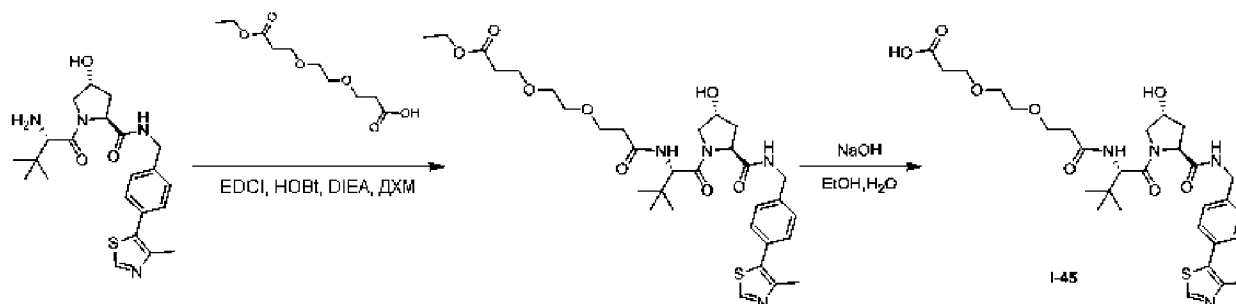
I-44

- 25 К перемешиваемому раствору октандионовой кислоты (2,02 г, 11,596 ммоль, 4,99 экв.) в ДХМ (25,00 мл) и ТГФ (25,00 мл) добавляли (2S,4R)-1-(2-амино-3,3-диметил-бутаноил)-4-гидрокси-N-[[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (1,00 г, 2,323 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (822,55 мг, 8,129 ммоль, 3,50 экв.), и HOAt (347,73 мг, 2,555 ммоль, 1,10 экв.), и EDCI (489,75 мг, 2,555 ммоль, 1,10 экв.) при 0 °С. Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при 0 °С. По данным ЖХМС, реакция завершилась, и полученную смесь концентрировали при

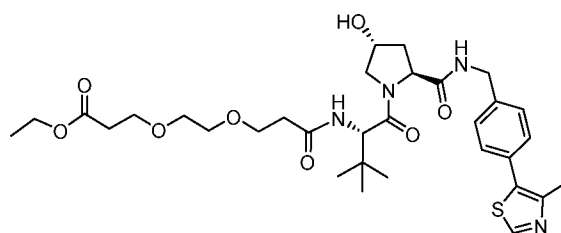
пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением **I-44** (900 мг, 66,04%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 587$.

Получение 3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-

5 ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-оксопропокси)этокси)пропановой кислоты (**I-45**)

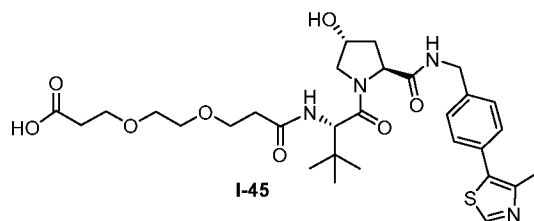


Стадия 1: Получение этил-3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-
10 ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-оксопропокси)этокси)пропаноата



К раствору (2S,4R)-1-(2-амино-3,3-диметил-бутаноил)-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксиамида (500 мг, 1,07 ммоль, HCl), 3-[2-(3-этокси-3-оксопропокси)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 °С в течение 16 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (ACN/0,1% раствор муравьиной кислоты в воде). Лиофилизировали раствор с получением 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 (500 мг, 70,00%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 647,6$.

Стадия 2: 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-45**)



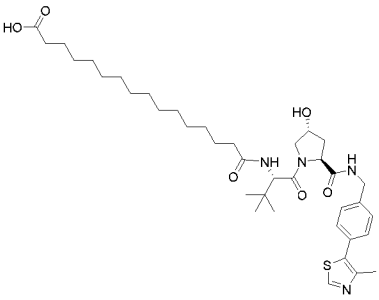
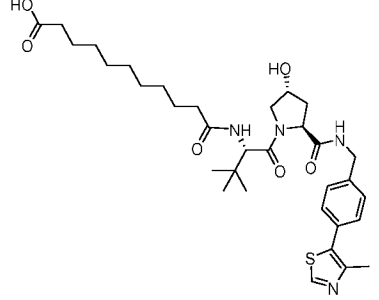
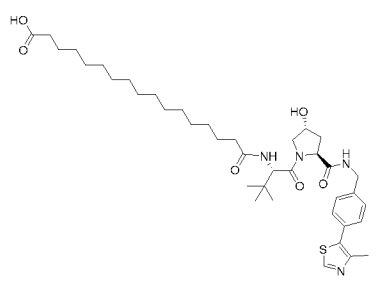
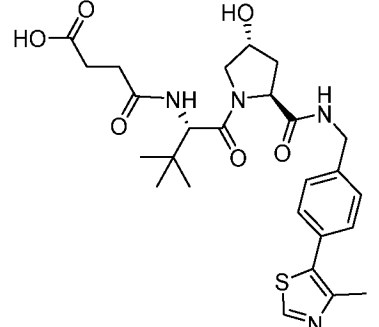
5 К раствору полученного этил-3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-оксопропокси)этокси)пропаноата (500 мг, 773,05 мкмоль) в EtOH (5 мл) добавляли раствор NaOH (77,30 мг, 1,93 ммоль) в воде (1 мл). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 1 часа. Полученный
10 раствор разбавляли водой (30 мл), доводили до pH 6 с помощью 1 н. HCl и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением **I-45** (470 мг, 95,02%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+Na]⁺ = 641,2.

Следующие промежуточные соединения в таблице A9 получали таким же образом, как описано для получения **I-45**.

15

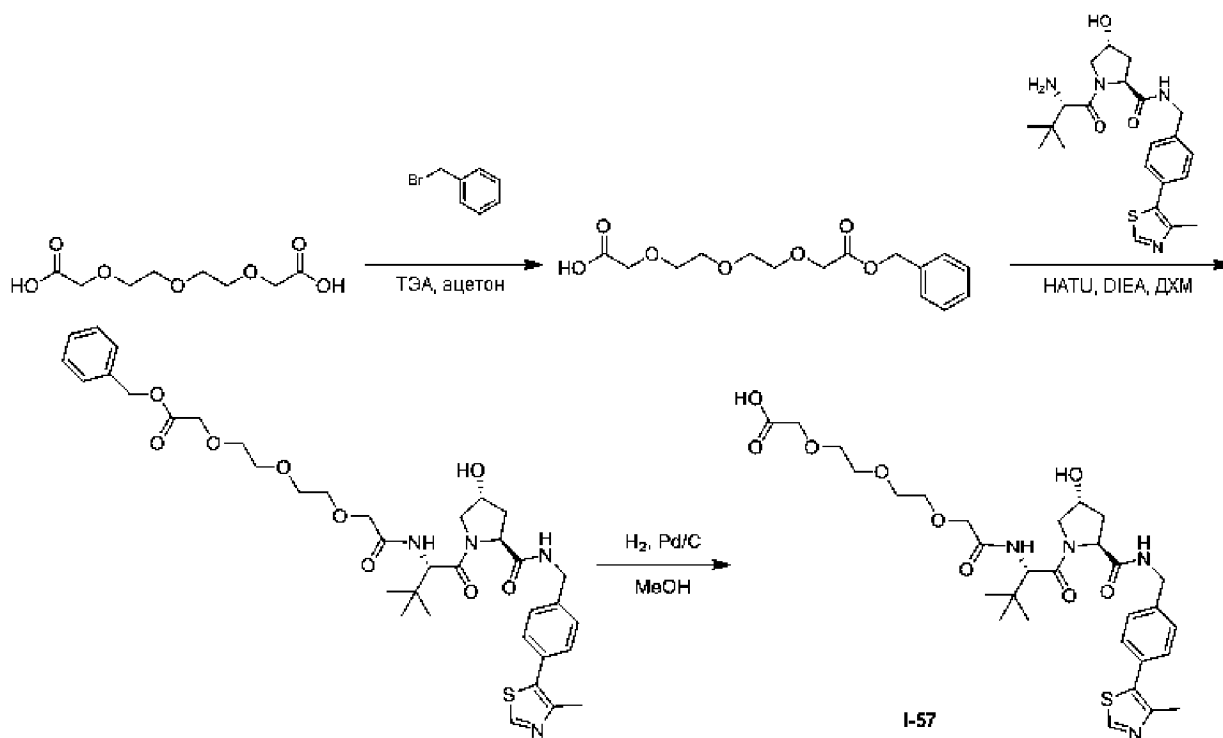
Таблица A9.

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z
	I-46	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-47	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

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z
	I-48	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-оксогексадекановая кислота	699,6
	I-49	N-(2-((4-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-карбоксамид	651,4
	I-50	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-51	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

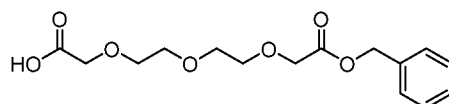
Структура	№ промежуточ ного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z
	I-52	13-[[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-13-оксотридекановая кислота	657,3
	I-53	15-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-15-оксопентадекановая кислота	685,4
	I-54	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-55	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-56	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 (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-57)



5

Стадия 1: Получение 2-[2-[2-(2-бензилокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]уксусной кислоты

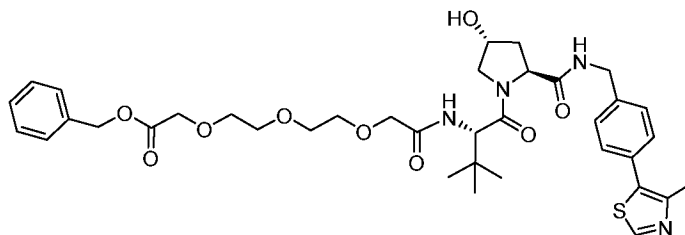


К смеси 2-[2-[2-(карбоксиметокси)этокси]этокси]уксусной кислоты (3 г, 13,50 ммоль) и ТЭА (3,51 г, 34,71 ммоль, 4,83 мл) в ацетоне (20 мл) по каплям добавляли бромметилбензол (2,42 г, 14,18 ммоль, 1,68 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 16 часов.

Образовавшийся густой осадок отфильтровывали и промывали осадок на фильтре ацетоном (10 мл). Концентрировали фильтрат и растворяли остаток в воде (300 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (50 мл x 3), затем обрабатывали 2 н. раствором HCl до pH 3-5. Экстрагировали смесь EtOAc (50 мл x 3) и объединяли органические слои, и промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-[2-[2-(2-бензилокси-2-оксоэтокси)этокси]этокси]уксусной кислоты (1,4 г, 33,20%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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.

20

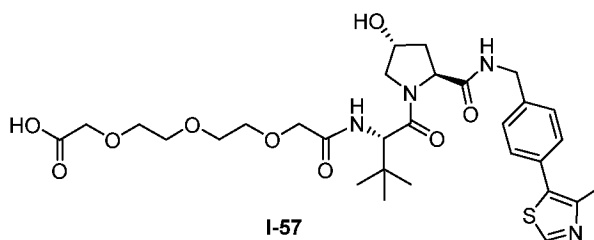
Стадия 2: Получение (S)-бензил-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-11-оксо-3,6,9-триокса-12-азапентадекан-1-оата



- 5 К раствору 2-[2-[2-(2-бензилокси-2-оксоэтокс)этокс]этокс]уксусной кислоты (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). 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). Перемешивали смесь при 30 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь под вакуумом с получением желтого
- 10 твердого вещества, которое очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (ACN/0,1% раствор муравьиной кислоты в воде) с получением (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 (1,2 г, 1,66 ммоль, 71,28%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 725,4. ¹H 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.
- 15

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-57**)

20



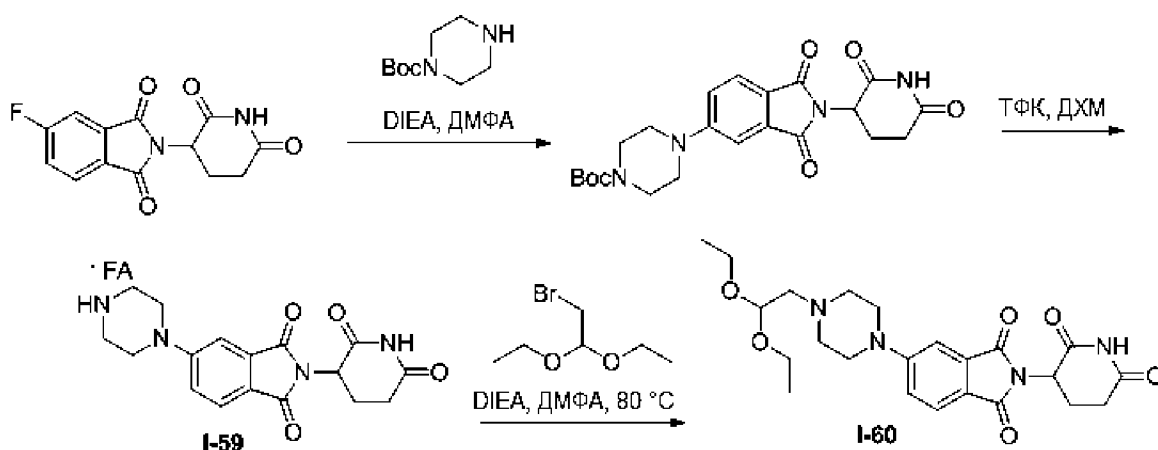
- К смеси (S)-бензил-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-11-оксо-3,6,9-триокса-12-азапентадекан-1-оата (1,1 г, 1,52 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (500 мг).
- 25 Перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов при 15 фунтов/кв.дюйм (103,4 кПа) водорода. Затем перемешивали смесь при 40 °С в течение 8 часов. Фильтровали смесь для удаления Pd/C и концентрировали фильтрат под вакуумом. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией с получением **I-57** (560 мг, 58,14%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ =
- 30 635,2. ¹H 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. Хиральная СЖХ: AD-3-MeOH+ACN (ДЭА)-40-3ML-35T.lcm, Rt= 0,419 мин, э.и. > 100%.

Следующие промежуточные соединения в таблице A10 получали таким же образом, как описано для получения **I-57**.

Таблица A10

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	I-58	(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

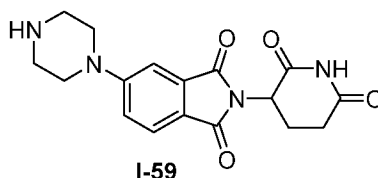
- 5 Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона, соли с муравьиной кислотой (**I-59**); и 5-[4-(2,2-диэтоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-60**)



После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (7,32 г, 84,62%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 443$.

5

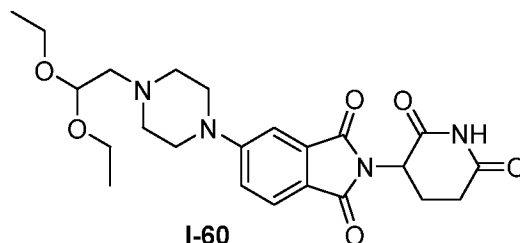
Стадия 2: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндол-1,3-диона, соли с муравьиной кислотой (I-59)



К раствору трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (900,00 мг, 2,034 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ добавляли ТФК (5,00 мл, 67,315 ммоль, 33,09 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде/ACN, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали **I-59** (786,8 мг, 99,41%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 343$.

15

Стадия 3: Получение 5-[4-(2,2-диэтоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (I-60)

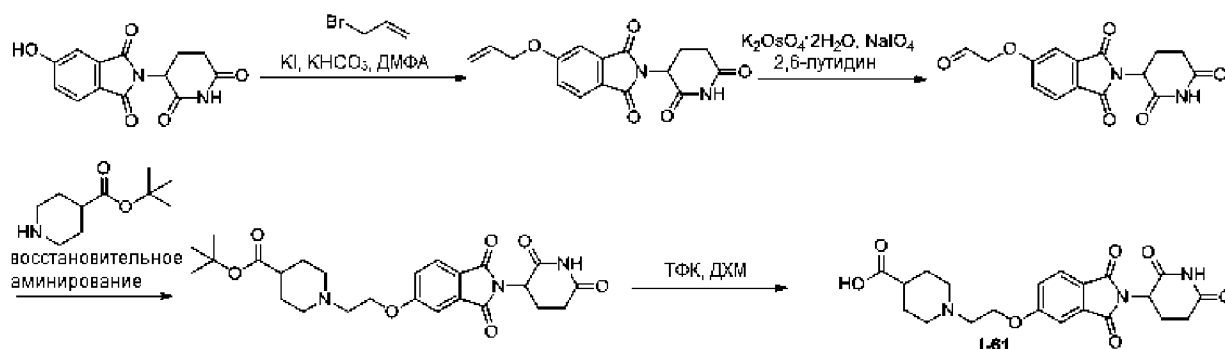


К раствору **I-59** (1,15 г, 3,359 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бром-1,1-диэтоксиэтана (0,66 г, 3,359 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20,00 мл) добавляли DIEA (1,30 г, 10,077 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при 80 °С. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, ACN, 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали **I-60** (987 мг, 64,08%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,09 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,26 (дд, 1H), 5,08 (дд, 1H), 4,64 (т, 1H), 3,67 – 3,58 (м, 2H), 3,57 – 3,38 (м, 6H), 3,33 (с, 1H), 2,98 – 2,80 (м, 1H), 2,66 – 2,59 (м, 4H), 2,56 (с, 2H), 2,48 (с, 1H), 2,09 – 1,96 (м, 1H), 1,13 (т, 6H). ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 459,30$.

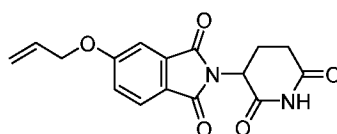
20

25

Получение 1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (I-61)

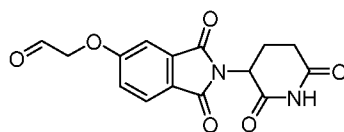


5 Стадия 1: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(проп-2-ен-1-илокси)изоиндол-1,3-диона



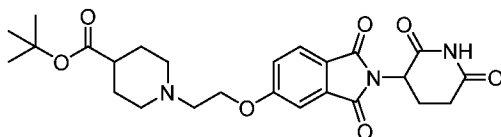
К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (5,48 г, 19,983 ммоль, 1,00 экв.) и аллилбромида (3,63 г, 29,975 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (50,00 мл) добавляли KI (331,72 мг, 1,998 ммоль, 0,1 экв.) и KHCO_3 (3,00 г, 29,975 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при 65 °С, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 60 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью гексан/EtOAc (1:1), с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(проп-2-ен-1-илокси)изоиндол-1,3-диона (6,7 г, неочищенный) в виде желто-зеленого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315$.

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



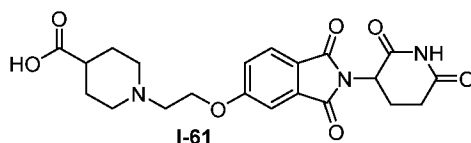
К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(проп-2-ен-1-илокси)изоиндол-1,3-диона (3,14 г, 9,991 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (30,00 мл) добавляли NaIO_4 (10,68 г, 49,953 ммоль, 5,00 экв.), воду (3,00 мл) и 2,6-лутидин (3,21 г, 29,972 ммоль, 3 экв.). К полученной выше смеси добавляли дигидрат K_2OsO_4 (0,37 г, 0,999 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали еще 2 часа при комнатной температуре. Гасили реакцию водой комнатной температуры и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали 2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетальдегид (1,83 г, 57,92%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317$.

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



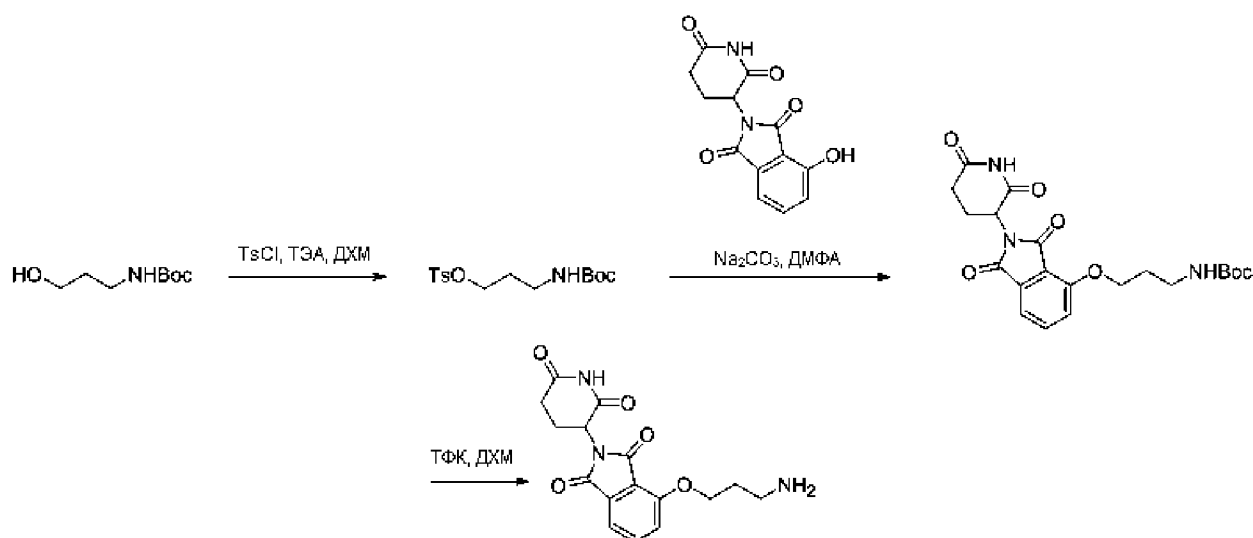
- 5 К раствору 2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетальдегида (1,83 г, 5,786 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил пиперидин-4-карбоксилата (1,07 г, 5,786 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (35,00 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,68 г, 17,359 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN/0,1% раствор муравьиной кислоты в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали трет-бутил-1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-карбоксилат (1,16 г, 41,29%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401$.

- 15 *Стадия 4: Получение 1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (I-61)*



- 20 К раствору трет-бутил-1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-карбоксилата (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.). Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN/0,1% раствор муравьиной кислоты в воде, градиент от 0% до 100% за 45 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали I-61 (845 мг, 73,42%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) 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 : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430,15$.

Получение 4-(3-аминопропокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (K-32)

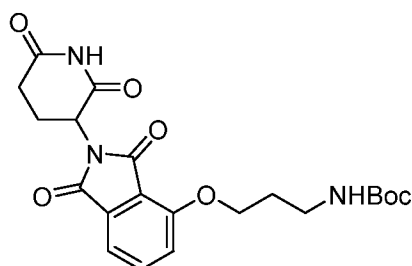


Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропил]карбамата



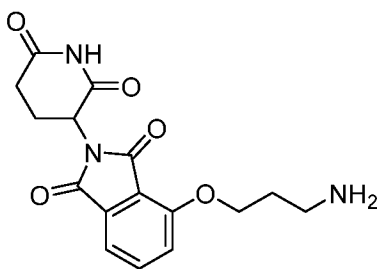
К раствору трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)карбамата (1,00 г, 5,707 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (40,00 мл) добавляли TsCl (1,32 г, 6,924 ммоль, 1,21 экв.) и ТЭА (2,00 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Нейтрализовали полученную смесь до pH 8 с помощью водного раствора NaHCO₃. Отделяли органические слои и промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЕtОAc (5:1), с получением трет-бутил-N-[3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропил]карбамата (750 мг, 39,90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 330.

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пропил)карбамата.



Получали суспензию трет-бутил-N-[3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропил]карбамата (225 мг), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-диона (300 мг, 1,00 экв.) и Na₂CO₃ (200 мг) в ДМФА (2 мл). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов. Полученную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали H₂O (2 x 10 мл). Отделяли органический слой и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ (элюируя смесью ПЭ/ЕtОAc 1:1) с получением трет-бутил-N-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пропил)карбамата (70 мг, 14,83%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 432.

Стадия 3: Получение 4-(3-аминопропокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**K-32**)



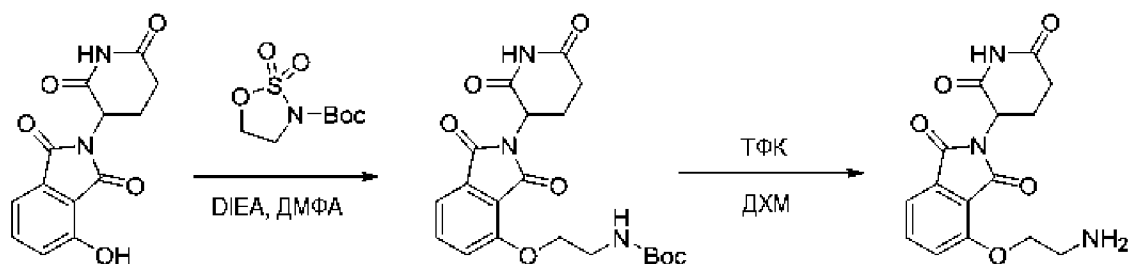
К раствору трет-бутил-N-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пропил)карбамата (70,00 мг, 0,162 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФК (1,00 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Неочищенный продукт, 4-(3-аминопропокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион (70 мг), напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 332.

Следующие промежуточные соединения в таблице A11 получали таким же образом, как описано для получения **K-32**.

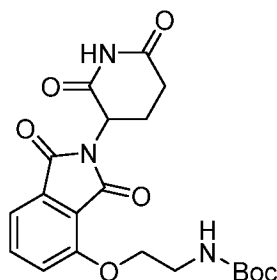
Таблица A11

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	K-33	2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[[5-(метиламино)пентил]окси]изоиндол-1,3-дион	374
	K-34	4-(4-аминобутокс)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	346

Получение 4-(2-аминоэтокс)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**K-35**).

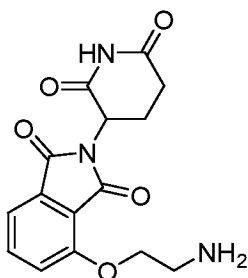


Стадия 1: Получение трет-бутил-N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этил)карбамата.



- 5 К перемешиваемой смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-диона (500,00 мг, 1,823 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида (407,03 мг, 1,823 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (5,00 мл) по каплям добавляли DIEA (471,29 мг, 3,647 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. Разбавляли полученную смесь водой
- 10 (10 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединяли органические слои и промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением трет-бутил-N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этил)карбамата (400 мг, 52,56%) в виде грязновато-белого твердого
- 15 вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 418.

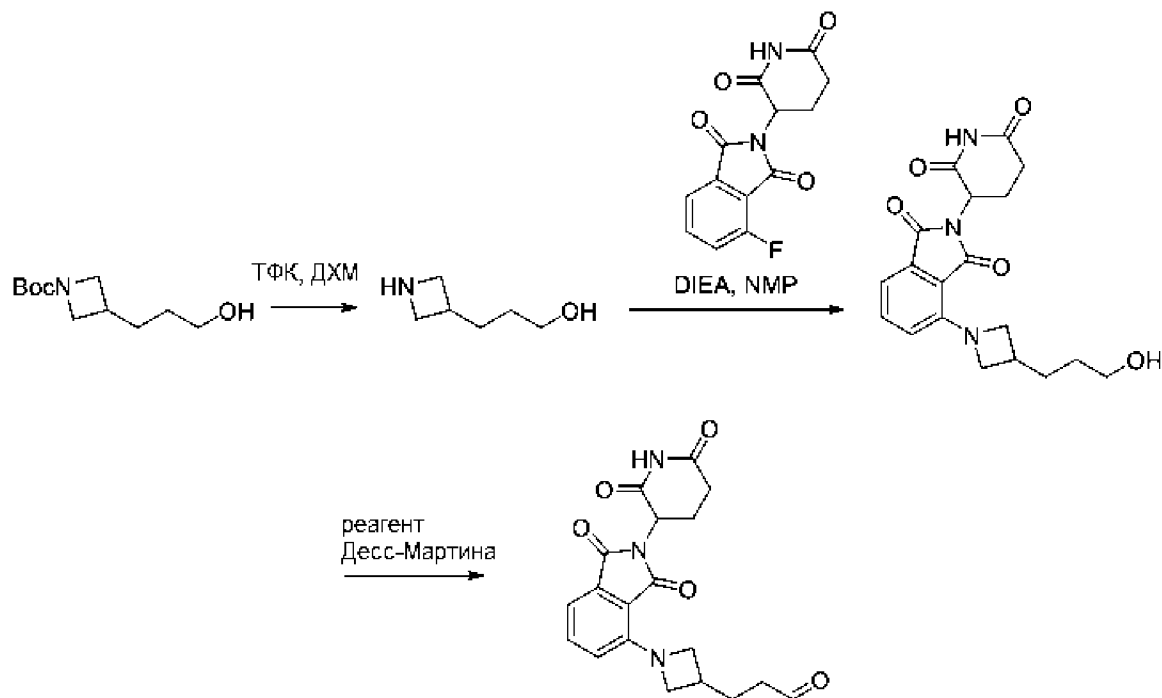
Стадия 2: Получение 4-(2-аминоэтокс)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**К-35**).



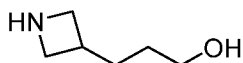
- 20 К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этил)карбамата (150,00 мг, 0,359 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4,00 мл) по каплям добавляли ТФК (0,8 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **3** (100 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества. Неочищенный продукт, 4-(2-аминоэтокс)-2-(2,6-

диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион, напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 318$.

Получение 3-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-ил]пропанола (К-36)

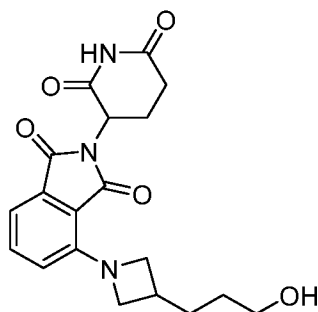


Стадия 1: Получение 3-(азетидин-3-ил)пропан-1-ола.



К раствору трет-бутил-3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-карбоксилата (120,00 мг, 0,557 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли ТФК (0,50 мл, 6,732 ммоль, 12,08 экв.). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь с получением 3-(азетидин-3-ил)пропан-1-ола (70 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 116$.

Стадия 2: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона.

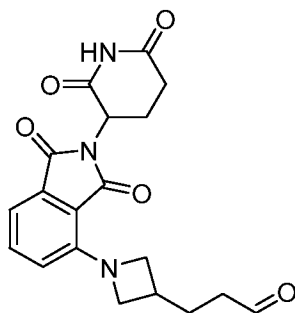


К раствору 3-(азетидин-3-ил)пропан-1-ола (70 мг, 1,337 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-диона (155,12 мг, 0,562 ммоль, 1,00 экв.) в NMP (1 мл)

добавляли DIEA (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 2 часов.

Разбавляли смесь ДХМ (10 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (2 x 10 мл). Сушили органический слой над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат. Очищали остаток препаративной ТСХ (элюируя смесью ПЭ/EtOAc, 1:1) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (100 мг, 47,95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 372.

Стадия 3: Получение 3-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-ил]пропаналя (промежуточное соединение К-36).

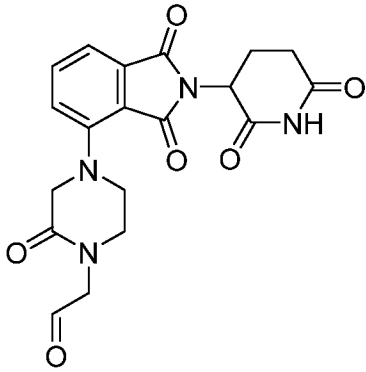


2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-[3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион (100,00 мг, 0,269 ммоль, 1,00 экв.) и периодинан Десс-Мартин (114,20 мг, 0,269 ммоль, 1,00 экв.) суспендировали в ДХМ (4,00 мл). Перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Очищали смесь препаративной ТСХ (элюируя смесью 1:1 ПЭ/EtOAc) с получением 3-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-ил]пропаналя (60 мг, 60,33%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 370.

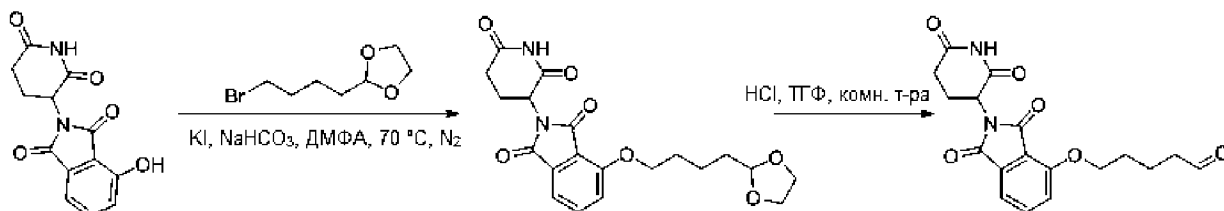
Следующие промежуточные соединения в таблице A12 получали таким же образом, как описано для получения К-36.

Таблица A12

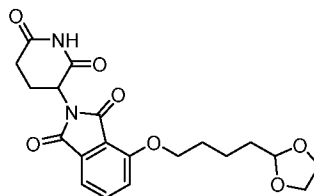
Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	К-37	3-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]азетидин-3-ил]пропаналь	370

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	K-38	2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)ацетальдегид	399

Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пентанала (K-39)

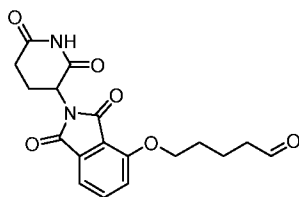


5 Стадия 1: Получение 4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксид)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона



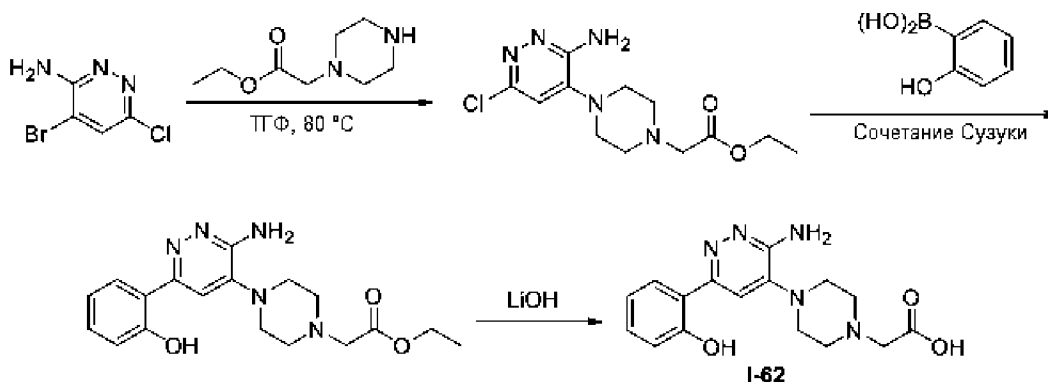
Раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-диона (500,00 мг, 1,823 ммоль, 1,00 экв.), 2-(4-бромбутил)-1,3-диоксолана (457,46 мг, 2,188 ммоль, 1,20 экв.), KI (60,53 мг, 0,365 ммоль, 0,20 экв.) и NaHCO₃ (306,33 мг, 3,646 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (5,00 мл) перемешивали в течение 24 часов при 70 °С в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), затем промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 20 мл). Сушили органические слои над безводным Na₂SO₄, затем фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/MeOH = 100/1, с получением 4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксид)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (600 мг, 81,78%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 403.

Стадия 2: Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пентанала (**K-39**).

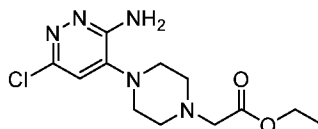


5 Раствор 4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксид)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (170,00 мг, 0,422 ммоль, 1,00 экв.) в HCl (4,00 мл)/THF (4,00 мл) перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре. Нейтрализовали смесь до pH 7 насыщенным раствором NaHCO₃. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с
10 получением неочищенного 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пентанала (140 мг, 92,48%), который напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 359.

15 **Получение 2-(4-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (I-62)**

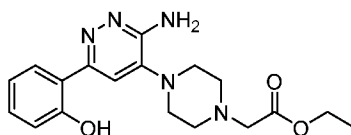


Стадия 1: Получение этил-2-[4-(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил]ацетата



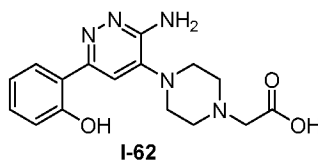
20 К перемешиваемой смеси 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (420,00 мг, 2,015 ммоль, 1,00 экв.) и этил-2-(пиперазин-1-ил)ацетата (381,74 мг, 2,216 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (3,00 мл) по частям добавляли DIEA (1,30 г, 10,059 ммоль, 4,99 экв.) при 120 °C в течение 12 часов в атмосфере сухого азота. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Очищали остаток
25 обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением этил-2-[4-(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил]ацетата (340 мг, 50,66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 299,76.

Стадия 2: Получение этил-2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]ацетата



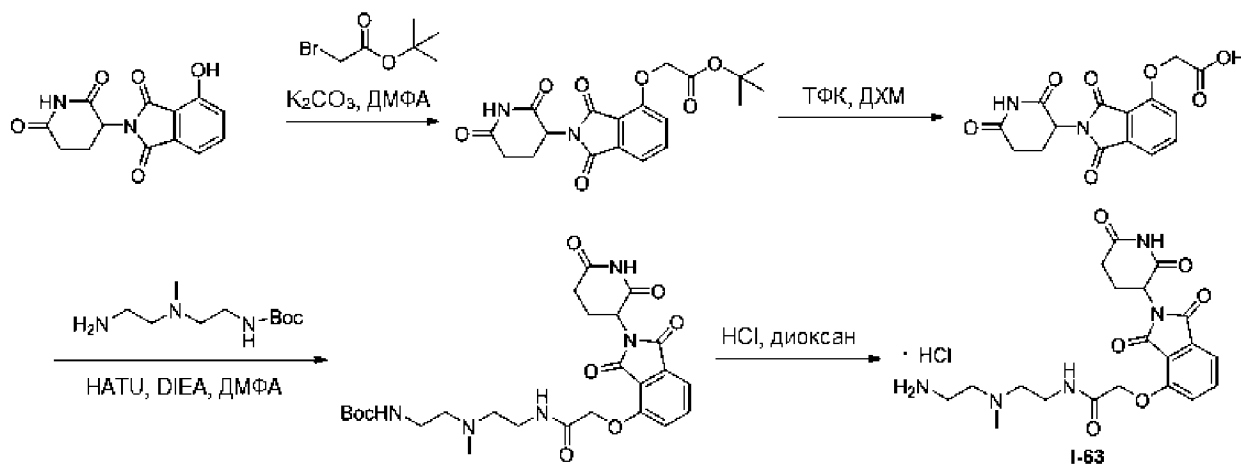
К перемешиваемому раствору этил-2-[4-(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил]ацетата (340,00 мг, 1,134 ммоль, 1,00 экв.) и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (234,67 мг, 1,701 ммоль, 1,50 экв.) в смеси диоксан:вода (5 мл, 4:1) по частям добавляли карбонат калия (391,90 мг, 2,836 ммоль, 2,50 экв.) и XPhos Pd G₃ (192,02 мг, 0,227 ммоль, 0,20 экв.) при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере сухого азота. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением этил-2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]ацетата (253 мг, 58,04%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 357,41.

Стадия 3: Получение 2-(4-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (I-62)

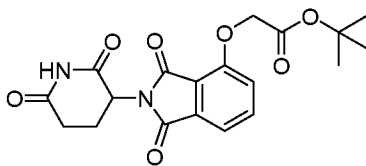


К раствору этил-2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]ацетата (250,00 мг, 0,699 ммоль, 1,00 экв.) по частям добавляли раствор LiOH (348,92 мг, 14,570 ммоль, 20,83 экв.) в смеси 1:1 ТГФ/вода (10 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 2-(4-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (I-62, 192 мг, 76,67%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 329,36.

Получение гидрохлорида 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]ацетида (I-63)

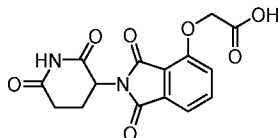


Стадия 1: Получение трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетата



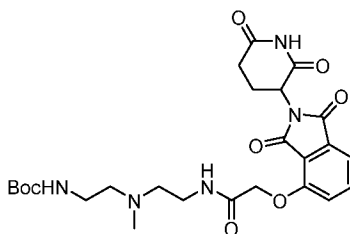
К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-диона (5,50 г, 20,056 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (65,0 мл) добавляли трет-бутил-2-бромацетат (3,91 г, 20,056 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (8,32 г, 60,168 ммоль, 3 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 12 часов. Концентрировали раствор при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1), с получением трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетата (5,2 г, 66,76%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 389$.

Стадия 2: Получение [[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]уксусной кислоты



Раствор трет-бутил-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетата (5,32 г, 13,698 ммоль, 1,00 экв.) в 4 н. растворе HCl в диоксане (50,0 мл, 1645,594 ммоль, 120,13 экв.) перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Концентрировали раствор при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя смесью 0-100% ACN в воде за 35 минут, обнаруживали при УФ 254 нм. В результате получали [[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]уксусную кислоту (4,66 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 333$.

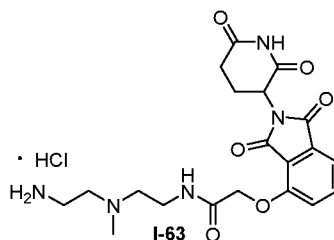
Стадия 3: Получение трет-бутил-N-(2-[[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамидо)этил](метил)амино)этил]карбамата



К раствору [[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]уксусной кислоты (926,00 мг, 2,787 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (35,00 мл) добавляли трет-бутил-N-(2-[[2-аминоэтил](метил)амино)этил]карбамат (908,45 мг, 4,180 ммоль, 1,5 экв.), HATU (1,59 г, 4,180 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (1,08 г, 8,361 ммоль, 3 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 часов. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1), с получением трет-бутил-N-(2-[[2-(2-

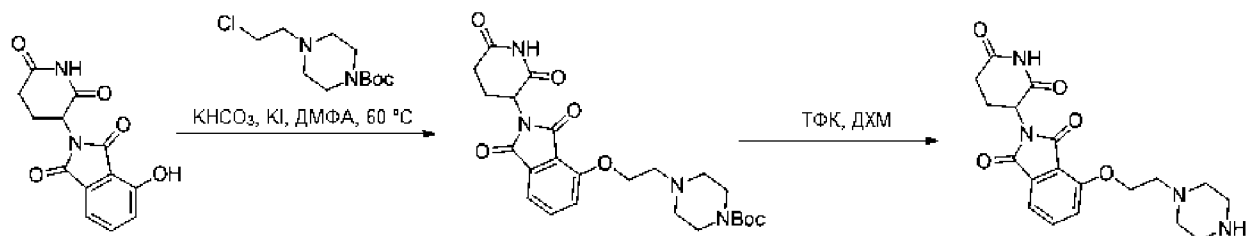
[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетида(метил)аминоэтил]карбамата (1,527 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 532$.

- 5 Стадия 4: Получение гидрохлорида N-[2-[(2-аминоэтил)(метил)аминоэтил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси]ацетида (**I-63**)

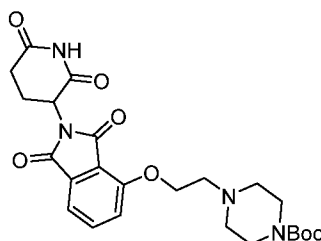


- Получали раствор трет-бутил-N-(2-[[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетида)этил](метил)аминоэтил]карбамата (600,00 мг, 1,129 ммоль, 1,00 экв.) в 4 М растворе HCl (123,47 мг, 3,386 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (20,00 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя 10-50% ACN в воде за 10 минут, обнаруживали при УФ 254 нм, с получением N-[2-[(2-аминоэтил)(метил)аминоэтил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси]ацетида (**I-63**, 200 мг, 41,07%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 432,18$.

Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[2-(пиперазин-1-ил)этокси]изоиндол-1,3-диона (**K-40**)



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

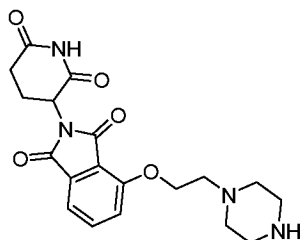


- 25 К перемешиваемой смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-диона (300,00 мг, 1,094 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-карбоксилата (299,34 мг, 1,203 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (5,0 мл) добавляли K_2CO_3 (219,04 мг, 2,188 ммоль, 2,00 экв.) и KI (18,16 мг, 0,109 ммоль, 0,10 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 60 °C в атмосфере азота. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры, затем фильтровали

через короткий слой целита и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением *трет*-бутил-4-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 35,70%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 487$.

5

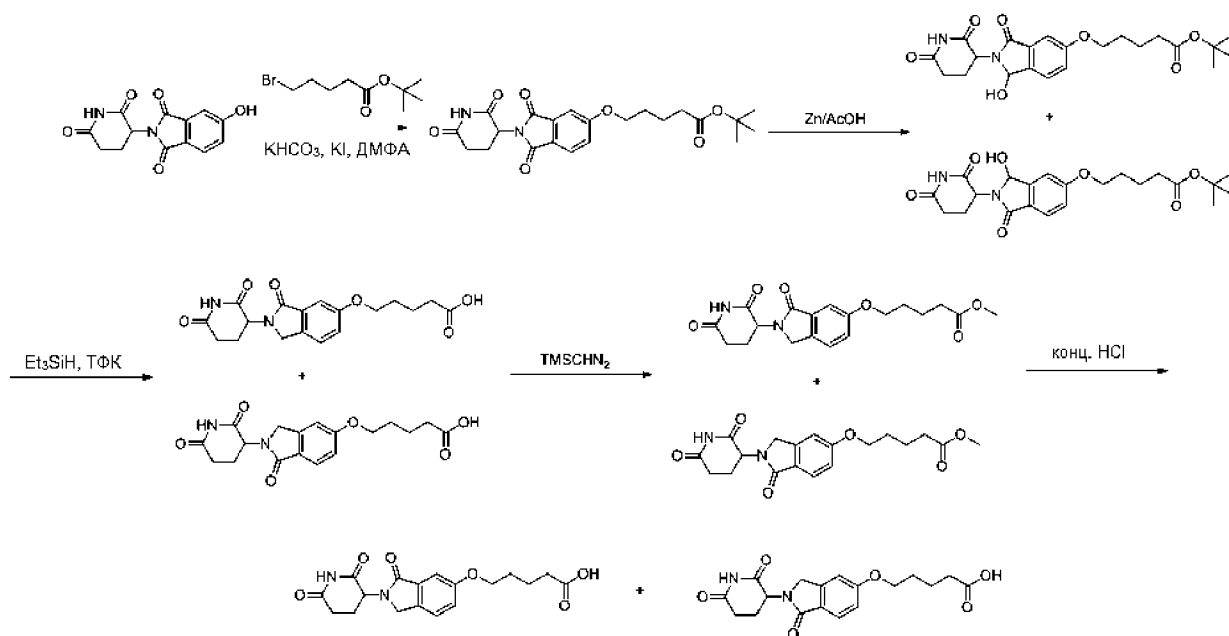
Стадия 2: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[2-(пиперазин-1-ил)этокси]изоиндол-1,3-диона (K-40).



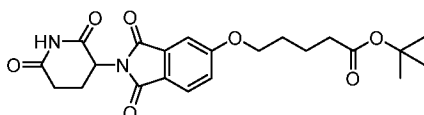
10 Раствор *трет*-бутил-4-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]этил)пиперазин-1-карбоксилата (200,00 мг, 0,413 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (1,0 мл) в ДХМ (3,0 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[2-(пиперазин-1-ил)этокси]изоиндол-1,3-диона (301 мг) в виде белого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 387$.

15

Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты (K-41) и 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты (K-42)

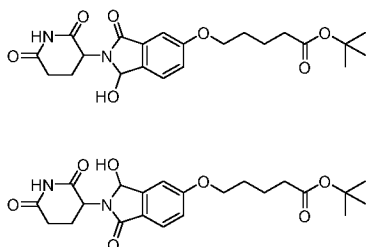


20 **Стадия 1: Получение трет-бутил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пентаноата**



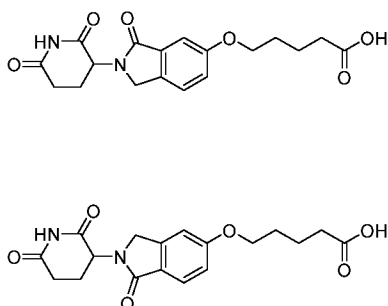
К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксииндол-1,3-диона (1,00 г, 3,647 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-5-бромпентаноата (0,95 г, 4,011 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (15,00 мл) добавляли KI (0,06 г, 0,365 ммоль, 0,10 экв.) и KHCO_3 (0,73 г, 7,293 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. Разбавляли полученную смесь водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл x 3) и промывали объединенные органические слои насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc в ПЭ от 0% до 30%, с получением *трет*-бутил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоиндолин-5-ил)окси)пентаноата (910,0 мг, 52,1%) в виде светло-синего твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 431$.

Стадия 2: Получение трет-бутил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-гидрокси-3-оксоиндолин-5-ил)окси)пентаноата и трет-бутил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксоиндолин-5-ил)окси)пентаноата



К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоиндолин-5-ил)окси)пентаноата (910,0 мг, 2,114 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH (30 мл) добавляли Zn (2,76 г, 42,281 ммоль, 20,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 60 °С. Фильтровали полученную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением смеси указанных в заголовке соединений (1,10 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 433$.

Стадия 3: Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты и 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты



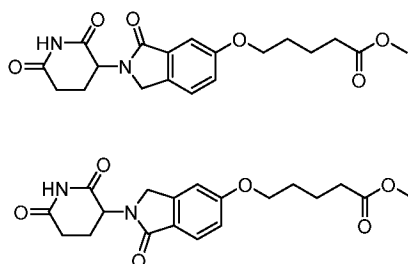
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-гидрокси-3-оксоиндолин-5-ил)окси)пентаноата и *трет*-бутил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксоиндолин-5-ил)окси)пентаноата (1,10 г, неочищенные) в ТФК (30 мл) добавляли Et_3SiH (6 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре.

Фильтровали реакционную смесь через короткий слой целита и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, АСН в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением указанных в заголовке соединений (820,0 мг, 89,5%). ЖХМС (ИЭР) m/z:

5 $[M+H]^+ = 221,10$.

Стадия 4: Получение метил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентаноата и метил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентаноата.

10



К перемешиваемому раствору 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты и 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты (820,0 мг, 2,277 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли $TMSClH_2$ (6 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре.

15

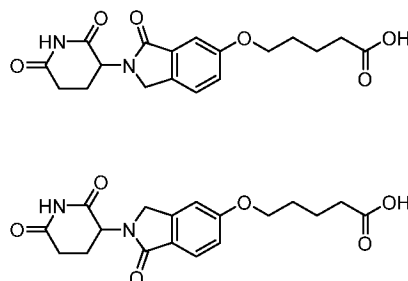
Фильтровали реакционную смесь через короткий слой целита и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xselect CSH F-phenyl OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: АСН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 24% В до 40% В за 10 мин, с получением метил-5-((2-(2,6-

20

диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентаноата (80,0 мг, 10,1%) и метил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентаноата (400,0 мг, 50,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+ = 375$.

Стадия 5: Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты (K-41) и 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты (K-42)

25



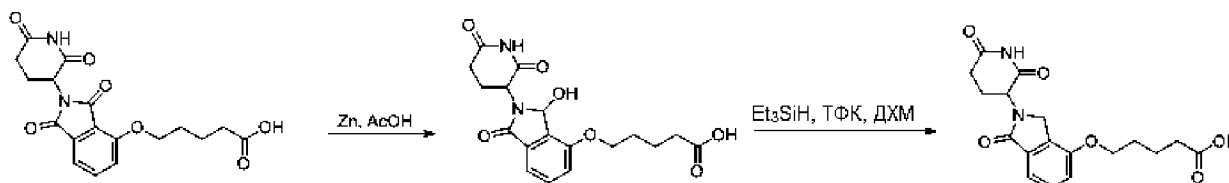
К перемешиваемому раствору метил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентаноата (80,0 мг, 0,213 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли концентрированную HCl (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение часа, концентрировали смесь под

30

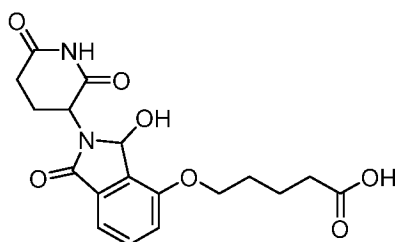
вакуумом с получением 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты (90,0 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 361$

К перемешиваемому раствору метил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентаноата (400,0 мг, 1,069 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли концентрированную HCl (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение часа, концентрировали смесь под вакуумом с получением 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты (500,0 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 361$.

10 Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пентановой кислоты (К-43)



Стадия 1: Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пентановой кислоты



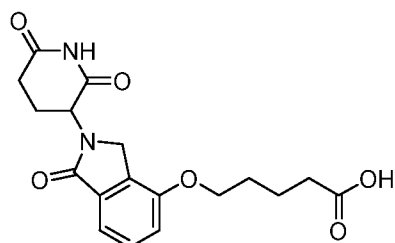
15

К перемешиваемому раствору 5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентановой кислоты (I-30), (70,0 мг, 0,187 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH (3 мл) добавляли Zn (122,3 мг, 1,870 ммоль, 10,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Фильтровали реакционную смесь через короткий слой целита и концентрировали в вакууме. В результате получали неочищенную 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пентановую кислоту (117 мг, неочищенная) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 377$.

20

Стадия 2: Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пентановой кислоты (К-43)

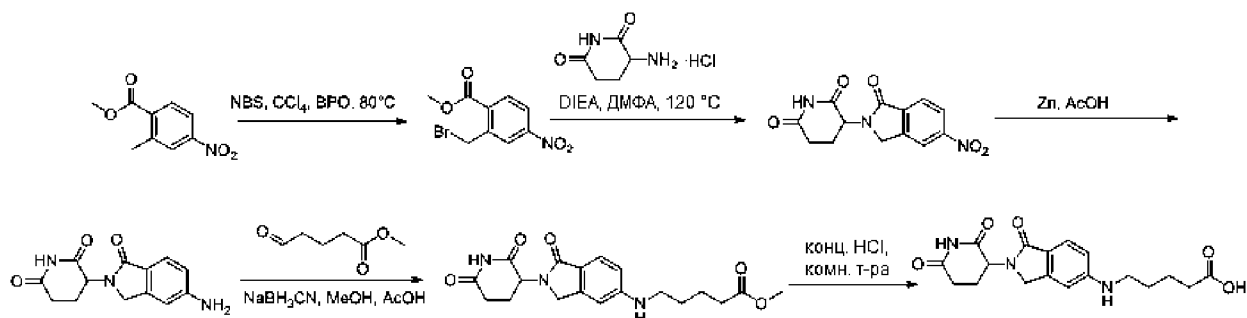
25



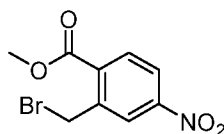
К перемешиваемой смеси 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-гидрокси-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пентановой кислоты (117,0 мг, 0,311 ммоль, 1,00 экв.) и Et₃SiH (2 мл) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 12

часов. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, АСН в воде, градиент от 0% до 80% за 40 мин; детектор, УФ 254 нм), с получением 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пентановой кислоты (17,0 мг, 15,17%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 361$.

Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)амино)пентановой кислоты (К-44)



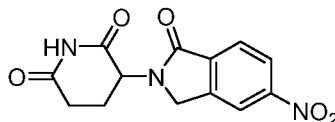
10 Стадия 1: Получение метил-2-(бромметил)-4-нитробензоата



К перемешиваемому раствору метил-2-метил-4-нитробензоата (2,00 г, 10,247 ммоль, 1,00 экв.) в CCl₄ (20,00 мл) добавляли NBS (1,82 г, 0,010 ммоль, 1,00 экв.) и BPO (0,21 г, 0,001 ммоль, 0,08 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 80 °С. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Фильтровали реакционную смесь через короткий слой целита и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЕtОAc (10:1), с получением метил-2-(бромметил)-4-нитробензоата (2,1 г, 74,77%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 274,07$.

20

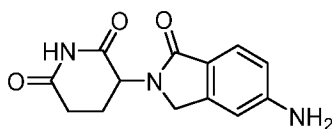
Стадия 2: Получение 3-(5-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



К перемешиваемой смеси метил-2-(бромметил)-4-нитробензоата (2,05 г, 7,480 ммоль, 1,00 экв.) и аминоглутаримида (1,02 г, 0,009 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (1,00 мл) добавляли DIEA (2,90 г, 0,022 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120 °С. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры, затем фильтровали через короткий слой целита и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, АСН в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением 3-(5-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (940 мг, 34,76%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 289,25$.

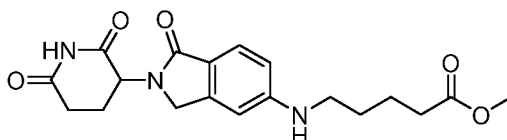
30

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



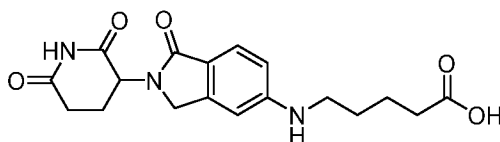
К перемешиваемому раствору 3-(5-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (380,00 мг, 1,314 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH (10,00 мл) добавляли Zn (859,31 мг, 13,138 ммоль, 10 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Фильтровали полученную смесь и промывали осадок на фильтре H₂O (3x3 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 3-(5-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (320 мг, 56,37%) в виде черного твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 259,27.

Стадия 4: Получение метил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)амино)пентаноата



К перемешиваемой смеси 3-(5-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (600,00 мг, 2,314 ммоль, 1,00 экв.) и метил-5-оксопентаноата (451,77 мг, 3,471 ммоль, 1,50 экв.) в MeOH (20,00 мл) добавляли NaBH₃CN (436,29 мг, 6,943 ммоль, 3,00 экв.) и AcOH (0,60 мл, 9,981 ммоль, 4,52 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Фильтровали реакцию смесь через короткий слой целита и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде, градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением метил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)амино)пентаноата (630 мг, 67,80%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 373,41.

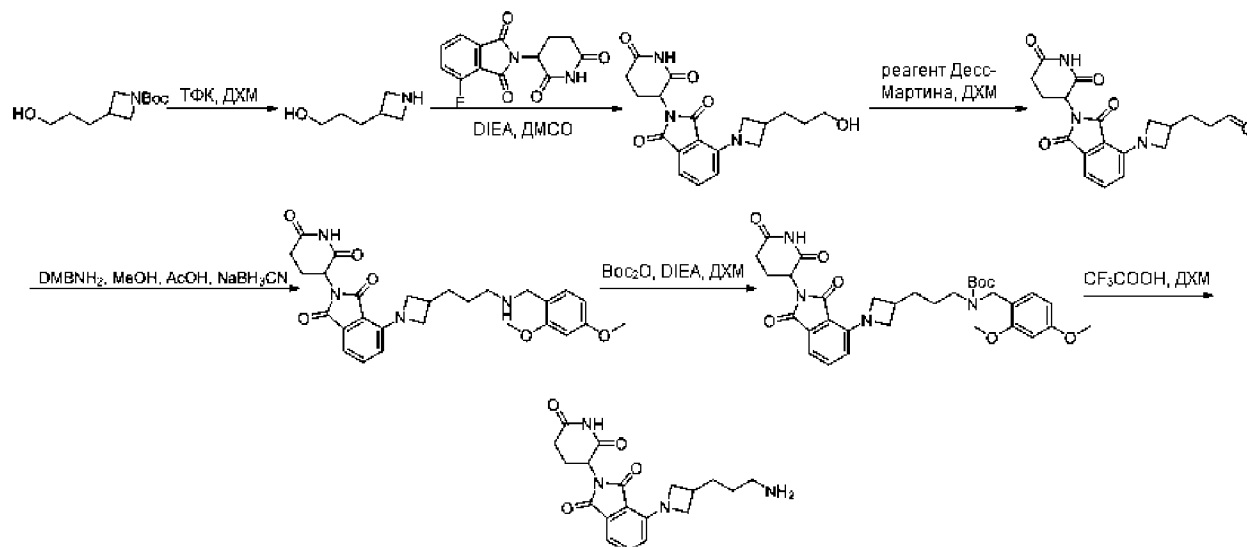
Стадия 5: Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)амино)пентановой кислоты (**K-44**)



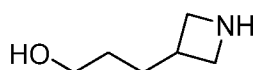
Раствор метил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)амино)пентаноата (600 мг, 1,607 ммоль, 1,00 экв.) в 2 н. HCl (15,00 мл, 30,000 ммоль, 18,67 экв.) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Фильтровали реакцию смесь через короткий слой целита и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде,

градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением указанного в заголовке соединения (233 мг, 38,74%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 359,38$.

Получение 4-[3-(3-аминопропил)азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (К-45)

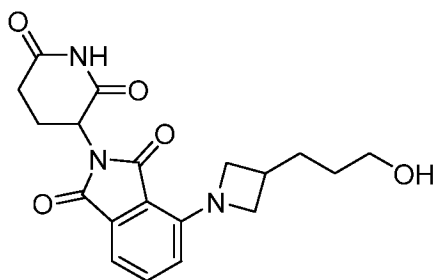


Стадия 1: Получение 3-(азетидин-3-ил)пропан-1-ола



К раствору трет-бутил-3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-карбоксилата (400,00 мг, 1,858 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4,00 мл) добавляли ТФК (4,00 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь с получением 3-(азетидин-3-ил)пропан-1-ола (200 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.

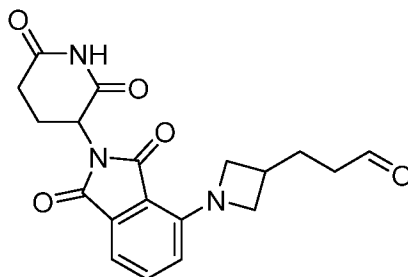
Стадия 2: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона



К перемешиваемой смеси 3-(азетидин-3-ил)пропан-1-ола (200,00 мг, 1,736 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-диона (479,65 мг, 1,736 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (1 мл) добавляли DIEA (2244,27 мг, 17,365 ммоль, 10,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 16 часов. Очищали реакционный раствор обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка C18 со сферическим силикагелем; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 0% В до 100% В за 20 мин; 254/220 нм. В результате получали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-

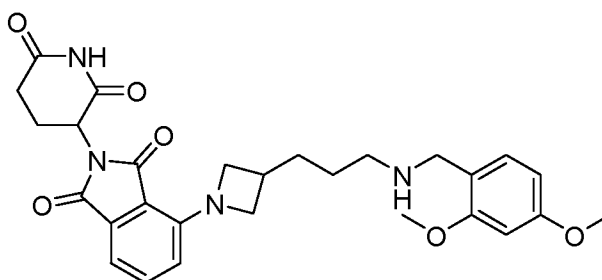
ил]изоиндол-1,3-дион (300 мг, 46,52%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 372$.

Стадия 3: Получение 3-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-ил]пропаналя



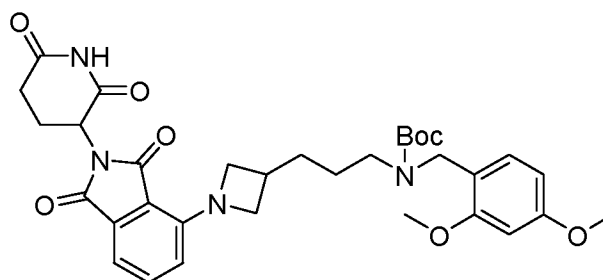
К перемешиваемой смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (505,0 мг, 1,360 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали смесь в течение 10 ночи при комнатной температуре. Очищали смесь препаративной ТСХ (ПЭ/ЕtОAc 1:1) с получением 3-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-ил]пропаналя (322 мг, 64,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 370$.

Стадия 4: Получение 4-[3-(3-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино]пропил)азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона



К перемешиваемому раствору 3-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-ил]пропаналя (200,00 мг, 0,541 ммоль, 1,00 экв.) и 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (181,07 мг, 1,082 ммоль, 2,00 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли AcOH (97,55 мг, 1,623 ммоль, 3,00 экв.) и NaBH_3CN (102,08 мг, 1,623 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Гасили реакцию смесью вода/лед при 0 °C. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования 25 концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка C18 со сферическим силикагелем; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 0% В до 100% В за 20 мин; 254/220 нм. В результате получали 4-[3-(3-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино]пропил)азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион (150 мг, 53,22%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 521$.

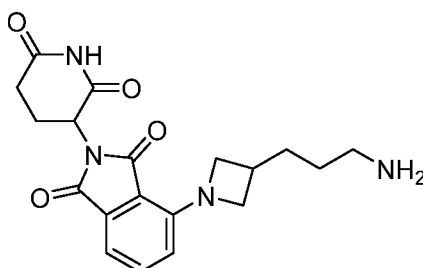
Стадия 5: Получение трет-бутил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-(3-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-ил]пропил)карбамата



К перемешиваемому раствору 4-[3-(3-[(2,4-

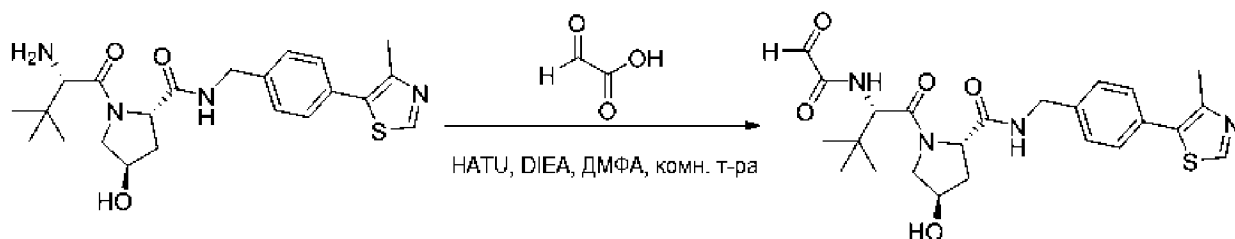
- 5 диметоксифенил)метил]амино]пропил)азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (70,00 мг, 0,134 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (52,14 мг, 0,403 ммоль, 3,00 экв.) в ДХМ (4,00 мл) добавляли Boc_2O (58,69 мг, 0,269 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Очищали неочищенный продукт флэш-хроматографией при следующих условиях:
- 10 колонка C18 со сферическим силикагелем; Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 0% В до 100% В за 20 мин; 254/220 нм. В результате получали трет-бутил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-(3-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-ил]пропил)карбамат (48,0 мг, 57,51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 621$.

- 15 Стадия 6: Получение 4-[3-(3-аминопропил)азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**K-45**)



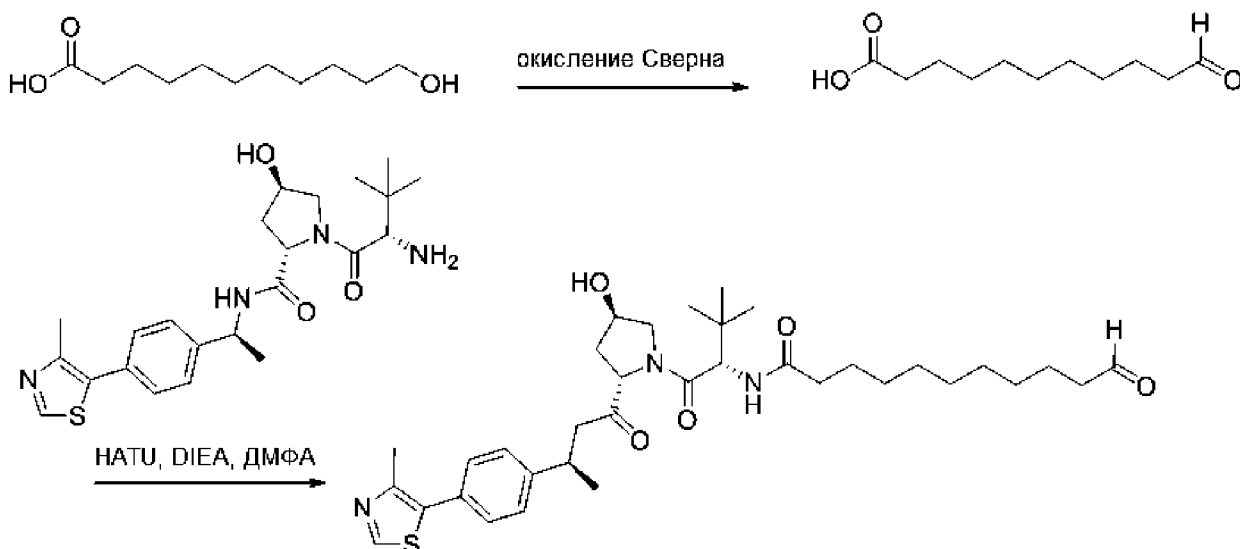
- Раствор трет-бутил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-(3-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]азетидин-3-ил]пропил)карбамата (48,00 мг, 0,077 ммоль, 1,00 экв.) в неразбавленной трифторуксусной кислоте (1,00 мл) перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Очищали неочищенный продукт флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка C18 со сферическим силикагелем; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 40
- 25 мл/мин; градиент: от 0% В до 100% В за 20 мин; 254/220 нм. В результате получали 4-[3-(3-аминопропил)азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3- (21,0 мг, 73,31%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371$.

- Получение (2S,4R)-1-((S)-3,3-диметил-2-(2-оксоацетида)бутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (**K-46**)
- 30

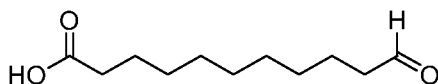


К перемешиваемому раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (50,00 мг, 0,116 ммоль, 1,00 экв.) и глиоксала (8,60 мг, 0,116 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,00 мл) добавляли HATU (66,23 мг, 0,174 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (45,03 мг, 0,348 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (элюируя смесью 0-100% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+ = 487$.

Получение (2S,4R)-1-((S)-3,3-диметил-2-(11-оксоундеканамидо)бутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида (K-47)



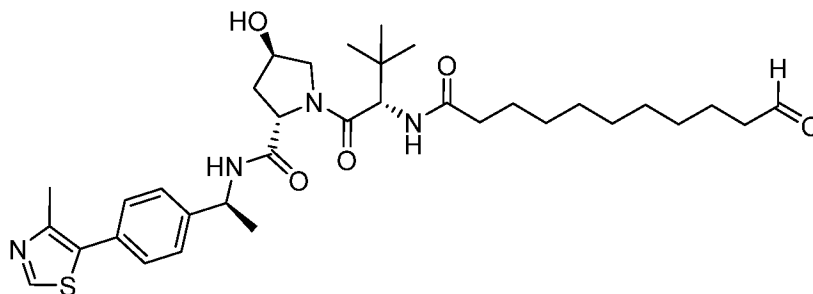
Стадия 1: Получение 11-оксоундекановой кислоты



К перемешиваемому раствору $(\text{COCl})_2$ (2,51 г, 19,773 ммоль, 4,00 экв.) в CH_2Cl_2 (10 мл) по каплям добавляли ДМСО (1,16 г, 14,830 ммоль, 3,00 экв.) при -78°C в атмосфере азота. Затем добавляли раствор 11-гидроксиундекановой кислоты (1,00 г, 4,943 ммоль, 1,00 экв.) в CH_2Cl_2 (10 мл) и перемешивали смесь в течение 30 минут при -60°C в атмосфере азота. Затем добавляли Et_3N (2,50 г, 24,717 ммоль, 5,00 экв.) при -60°C и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали еще 1,5 часа. Разбавляли полученную смесь водой (50 мл), затем экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. В результате получали

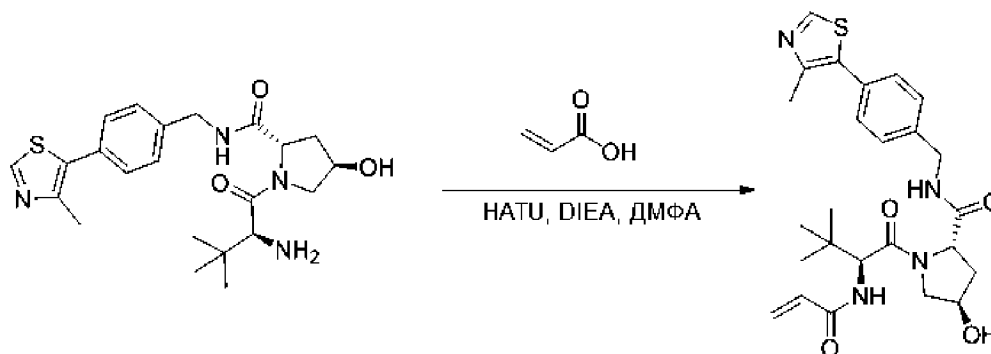
указанное в заголовке соединение (950 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 200$.

Стадия 2: Получение (2S,4R)-1-((S)-3,3-диметил-2-(11-оксоундеканамидо)бутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида (К-47)



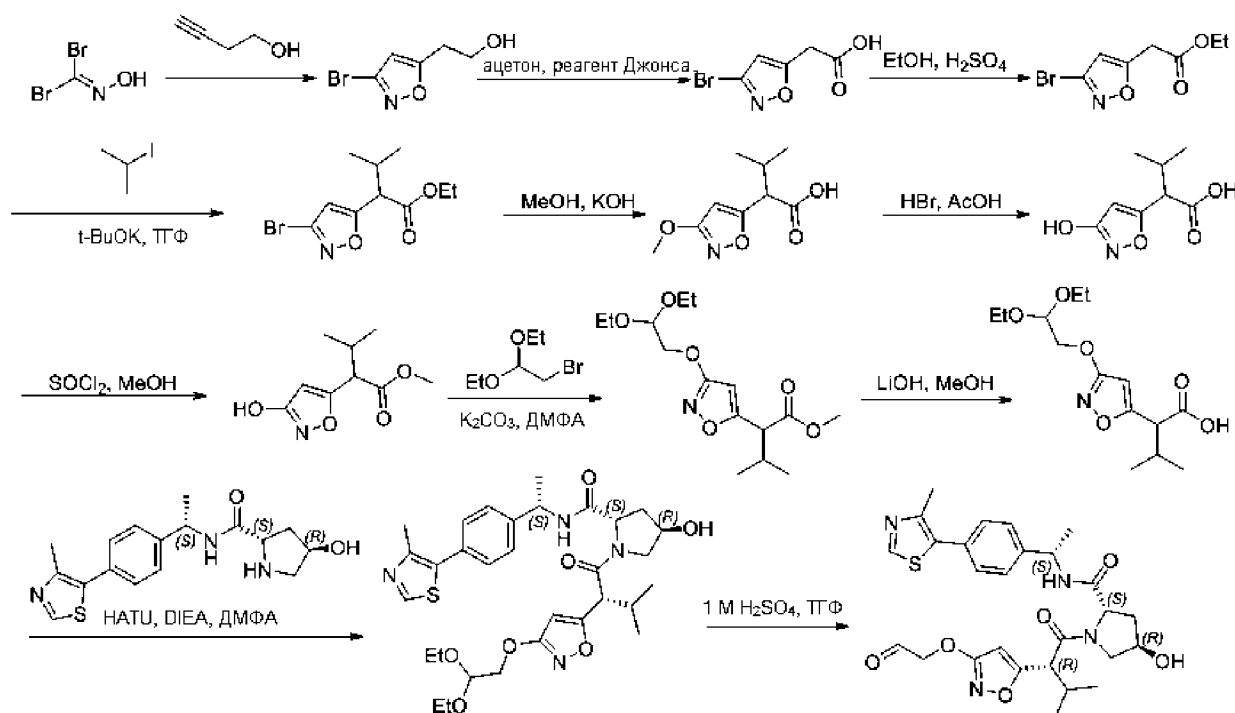
К перемешиваемому раствору 11-оксоундекановой кислоты (100,00 мг, 0,499 ммоль, 1,00 экв.) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамида (266,38 мг, 1,20 экв.) в ДМФА (5 мл) по частям добавляли HATU (284,78 мг, 0,748 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (193,60 мг, 1,497 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 6 часов и затем концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 28,74%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 257$.

Получение (2S,4R)-1-((S)-2-акриламидо-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (К-48)

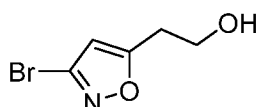


К перемешиваемой при комнатной температуре смеси (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (500,00 мг, 1,161 ммоль, 1,00 экв.) и акриловой кислоты (83,68 мг, 1,161 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (4,00 мл) добавляли HATU (529,85 мг, 1,393 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (450,25 мг, 3,483 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (элюируя смесью 10-50% ацетонитрила в воде за 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (495 мг, 87,96%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 484,21$.

Получение (2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-3-метил-2-(3-(2-оксоэтоксизоксазол-5-ил)бутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида (К-49)

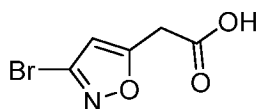


Стадия 1: Получение 2-(3-бромизоксазол-5-ил)этан-1-ола



- 5 Раствор 3-бутин-1-ола (552,89 г, 7888,26 ммоль, 4 экв.) и КНСО₃ (592,30 г, 5916,197 ммоль, 3 экв.) в EtOAc (2600 мл) и Н₂О (260 мл) перемешивали при комнатной температуре. По каплям добавляли 1-бром-N-гидроксиметанкарбонимидоилбромид (400,00 г в ЭА (840 мл), 1972,066 ммоль, 1,00 экв.) в течение 60 минут. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Промывали реакционную смесь водой (500 мл x 2) и сушили органический
- 10 слой над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/EtOAc (30:1) с получением указанного в заголовке соединения (338,2 г, 88,98%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 192.

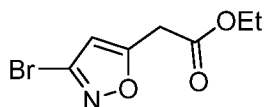
- 15 *Стадия 2: Получение 2-(3-бромизоксазол-5-ил)уксусной кислоты*



- Раствор 2-(3-бромизоксазол-5-ил)этан-1-ола (360,00 г) в ацетоне (3600 мл) перемешивали при 0 °С в атмосфере азота. К полученной выше смеси по каплям добавляли реагент Джонса (1760,00 мл) в течение 1 часа при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при
- 20 комнатной температуре. Гасили реакцию, добавляя ледяную воду, и экстрагировали полученную смесь EtOAc (1000 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл x 2) и сушили органический слой над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (348,6 г,

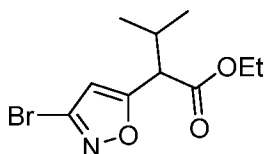
неочищенный) в виде зеленого твердого вещества, которое использовали напрямую, без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 206$.

Стадия 3: Получение этил-2-(3-бромизоксазол-5-ил)ацетата



Раствор 2-(3-бромизоксазол-5-ил)уксусной кислоты (397,6 г, 1930,144 ммоль, 1,00 экв.) и H_2SO_4 (18,92 г, 193,014 ммоль, 0,1 экв.) в EtOH (2000 мл) перемешивали в течение 2 часов при 70 °C. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли EtOAc (3000 мл), промывали водой (500 мл x 2) и сушили органический слой над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/EtOAc (35:1), с получением указанного в заголовке соединения (355 г, 78,61%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 234$.

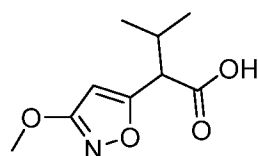
Стадия 4: Получение этил-2-(3-бромизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата



К перемешиваемому раствору t -BuOK (244,51 г, 2179,031 ммоль, 1,5 экв.) и этил-2-(3-бромизоксазол-5-ил)ацетата (340,00 г, 1452,687 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2000 мл) по каплям добавляли 2-иодпропан (321,03 г, 1888,493 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °C в атмосфере азота.

Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляли ледяную воду. Экстрагировали смесь EtOAc (1000 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл x 1) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ТГФ (10:1), с получением указанного в заголовке соединения (284,1 г, 70,82%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 276$.

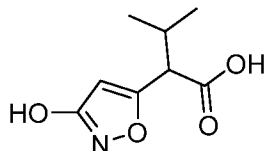
Стадия 5: Получение 2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутановой кислоты



К перемешиваемому раствору этил-2-(3-бромизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (90,00 г, 325,933 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (270 мл) добавляли раствор KOH (274,30 г, 4888,995 ммоль, 15,00 экв.) в MeOH (210 мл) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 80 °C. Полученный раствор подкисляли до pH 4 с помощью 1 M раствора HCl (водн.) и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли EtOAc (1800 мл) и фильтровали. Промывали осадок на фильтре EtOAc (100 мл x 3). Концентрировали фильтрат при пониженном

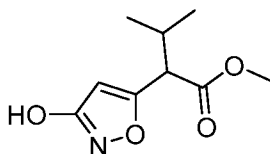
давлении с получением указанного в заголовке соединения (62,9 г, 96,88%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали напрямую, без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 200$.

5 Стадия 6: Получение 2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутановой кислоты



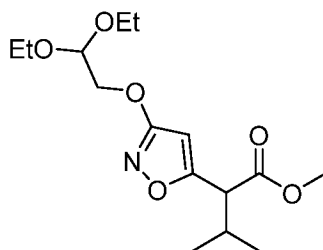
К перемешиваемому раствору 2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутановой кислоты (62,90 г, 315,754 ммоль, 1,00 экв.) в HOAc (450,00 мл) добавляли 48% HBr (450,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 60 °С, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией на C18, элюируя смесью от 0 до 100% MeCN в воде/0,05% муравьиной кислоты), с получением указанного в заголовке соединения (43,3 г, 74,05%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 186$.

15 Стадия 7: Получение метил-2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата



К перемешиваемому раствору 2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутановой кислоты (20 г, 108,004 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (72 мл) добавляли SOCl_2 (35,26 мл, 486,059 ммоль, 4,50 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Разбавляли остаток водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 0 до 100% ТГФ в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (15,1 г, 70,18%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,24 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 3,71 – 3,58 (м, 4H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 0,88 (дд, $J = 34,2, 6,7$ Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 200$.

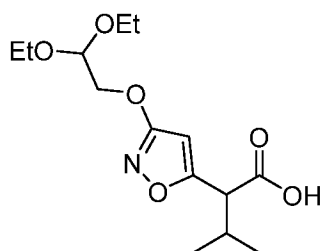
Стадия 8: Получение метил-2-(3-(2,2-диэтоксиэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата



30 К перемешиваемому раствору метил-2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (7 г, 35,140 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бром-1,1-диэтоксиэтана (7,62 г, 38,654 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (70 мл)

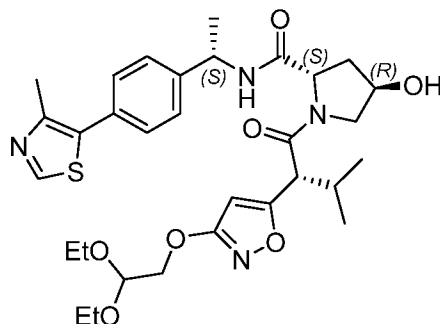
добавляли K_2CO_3 (9,71 г, 70,280 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. Полученную смесь разбавляли EtOAc (300 мл). Промывали органический слой водой (300 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 46,92%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 316$.

Стадия 9: 2-(3-(2,2-диэтоксиэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутановая кислота



Получали раствор метил-2-(3-(2,2-диэтоксиэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (5,2 г, 16,489 ммоль, 1,00 экв.) и LiOH (1,97 г, 82,445 ммоль, 5 экв.) в MeOH (15 мл) и H₂O (45 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Подкисляли смесь до pH 5 концентрированной HCl. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл x 1) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении и концентрировали фильтрат под вакуумом. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 302$.

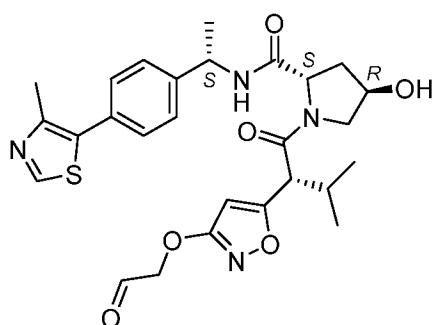
Стадия 10: Получение (2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2,2-диэтоксиэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида



К перемешиваемому раствору 2-(3-(2,2-диэтоксиэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутановой кислоты (4,95 г, 16,427 ммоль, 1,00 экв.) и (2S,4R)-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамида (5,44 г, 16,427 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли HATU (6,87 г, 18,070 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (6,37 г, 49,281 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли EtOAc (300 мл). Промывали органический слой водой (300 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (1:1), с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (6,2 г) очищали

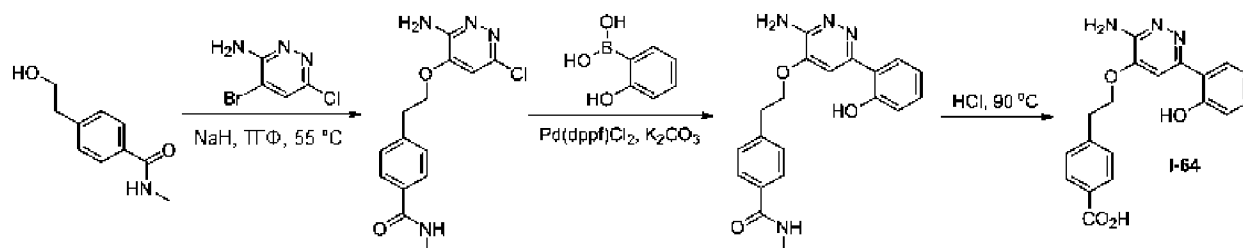
хиральной ВЭЖХ, элюируя смесью 40% метанола в диоксиде углерода, используя колонку CHIRAL ART Amylose-SA, с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 27,73%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,49 – 7,41 (м, 2H), 7,41 – 7,31 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 5,10 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,97 – 4,87 (м, 1H), 4,81 (т, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,37 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,32 – 4,23 (м, 1H), 4,09 (д, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,73 – 3,49 (м, 6H), 3,45 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 2,46 (д, *J* = 2,1 Гц, 3H), 2,31 – 2,15 (м, 1H), 2,03 (ддд, *J* = 11,9, 8,1, 3,0 Гц, 1H), 1,78 (ддд, *J* = 12,8, 8,0, 4,7 Гц, 1H), 1,41 (дд, *J* = 29,6, 7,0 Гц, 3H), 1,13 (т, *J* = 7,0 Гц, 6H), 0,96 (т, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,81 (дд, *J* = 14,4, 6,7 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР) *m/z*: [M+H]⁺ = 615,35.

- 10 Стадия 11: Получение (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((*R*)-3-метил-2-(3-(2-оксоэтокси)изоксазол-5-ил)бутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксимида (К-49)

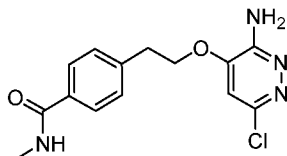


- 15 К перемешиваемому раствору H₂SO₄ (1 М) (6,00 мл) и ТГФ (6,00 мл) добавляли (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(3-(2,2-диэтоксиэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксимид (300,00 мг, 0,499 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 8 часов при 50 °С. Гасили реакцию, добавляя ледяную воду, и подщелачивали смесь до pH 7 насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. с получением (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-1-[(2*R*)-3-метил-2-[3-(2-оксоэтокси)-1,2-оксазол-5-ил]бутаноил]пирролидин-2-карбоксимида (256 мг, 97,3%) в виде белого твердого вещества которое использовали напрямую, без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: [M+H]⁺ = 541.

Получение 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензойной кислоты (I-64)

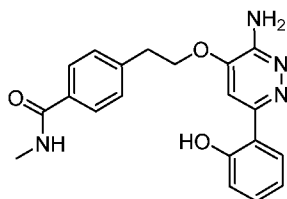


Стадия 1: Получение 4-(2-((3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)окси)этил)-N-метилбензамида



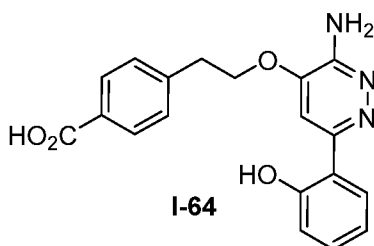
К раствору 4-(2-гидроксиэтил)-N-метилбензамида (1,00 г, 5,580 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30,00 мл) по частям добавляли NaH (333,33 мг, 8,370 ммоль, 1,50 экв., 6% в масле) при 0 °С в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут и добавляли 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (1,40 г, 6,696 ммоль, 1,20 экв.) при комнатной температуре. Нагревали смесь до 60 °С и перемешивали в течение 6 часов. Выливали смесь в насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя от ДХМ до смеси 20:1 ДХМ/MeOH, с получением 4-(2-((3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)окси)этил)-N-метилбензамида (546 мг, 28,39%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 307.

Стадия 2: Получение 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)-N-метилбензамида



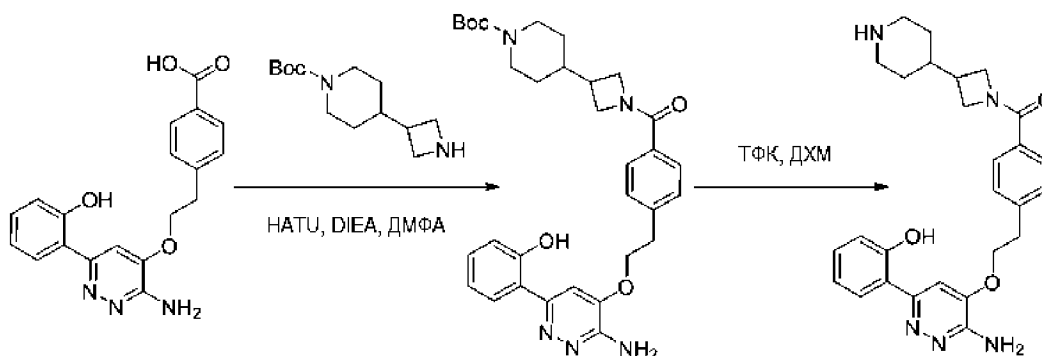
Смесь 4-(2-((3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)окси)этил)-N-метилбензамида (546,00 мг, 1,780 ммоль, 1,00 экв.) и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (368,26 мг, 2,670 ммоль, 1,50 экв.) в смеси 4:1 диоксан/вода (10,00 мл) продували азотом в течение 5 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl₂ (130,24 мг, 0,178 ммоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (45,05 мг, 0,326 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и гасили водой. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали с получением 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)-N-метилбензамида (429 мг, 62,83%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 365.

Стадия 3: Получение 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензойной кислоты (**I-64**)

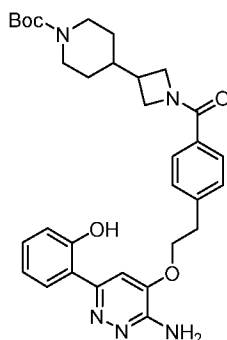


Смесь 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)-N-метилбензамида (429,00 мг, 1,179 ммоль, 1,00 экв.) в концентрированной HCl (10,00 мл, 12 M) перемешивали при 90 °C в течение 8 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл), нейтрализовали с помощью NaHCO₃ до pH 3 и фильтровали. Осадок на фильтре дополнительно очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензойной кислоты (**I-64**, 389 мг, 90,91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 352,20.

Получение (4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)(3-(пиперидин-4-ил)азетидин-1-ил)метанона (**K-50**)



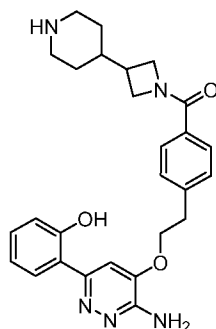
Стадия 1: Получение трет-бутил-4-[1-[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]бензоил]азетидин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата.



К перемешиваемому раствору 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил)бензойной кислоты (50,0 мг, 0,142 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-(азетидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (34,2 мг, 0,142 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (2,0 мл) добавляли HATU (64,9 мг, 0,171 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (36,7 мг, 0,285 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Очищали смесь обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях (колонка,

силикагель С18; подвижная фаза, MeCN в воде (0,1% FA), градиент от 0 до 100% за 30 мин; детектор, УФ 254/220 нм). В результате получали указанное в заголовке соединение (55 мг, 57,37%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 574.

- 5 Стадия 2: Получение 2-[6-амино-5-(2-[4-[3-(пиперидин-4-ил)азетидин-1-карбонил]фенил]этокси)пиридазин-3-ил]фенола (К-50).



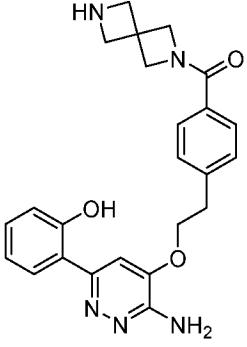
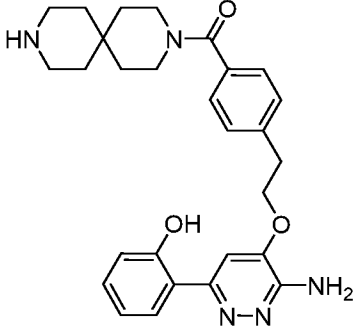
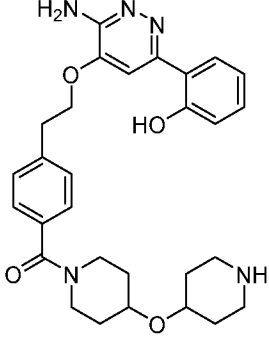
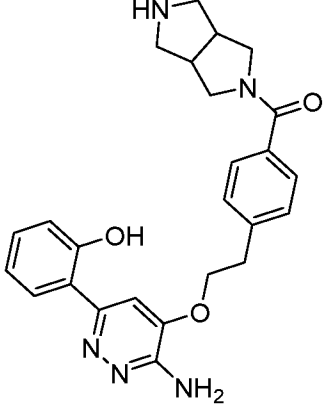
- К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[1-[4-(2-[[3-амино-6-(2-
гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)бензоил]азетидин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (55,0
10 мг, 0,096 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (1,0 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов и концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при
15 следующих условиях (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, MeCN в воде (0,1% FA), градиент от 0 до 100% градиент за 30 мин; детектор, УФ 254/220 нм). В результате получали указанное в заголовке соединение (20 мг, 44,05%) в виде розового твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 474.

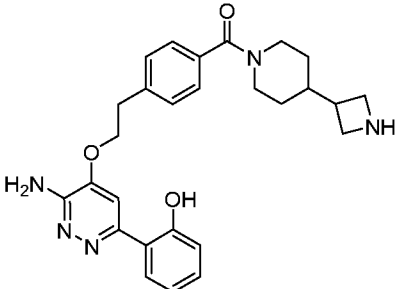
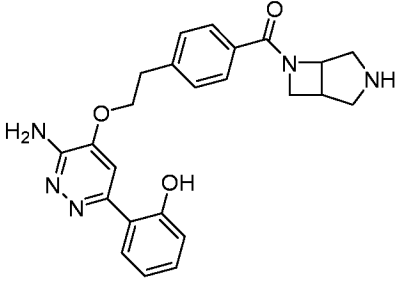
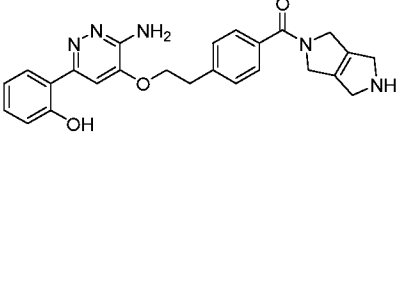
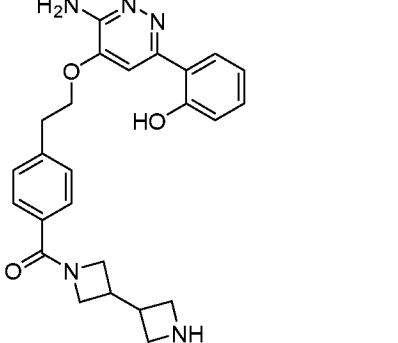
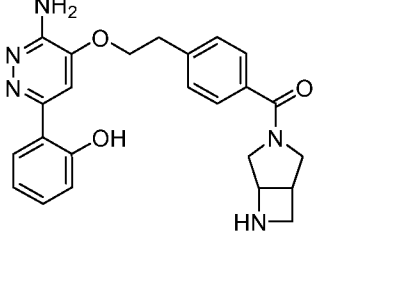
Следующие промежуточные соединения в таблице А13 получали таким же образом, как описано для получения К-50.

20

Таблица А13

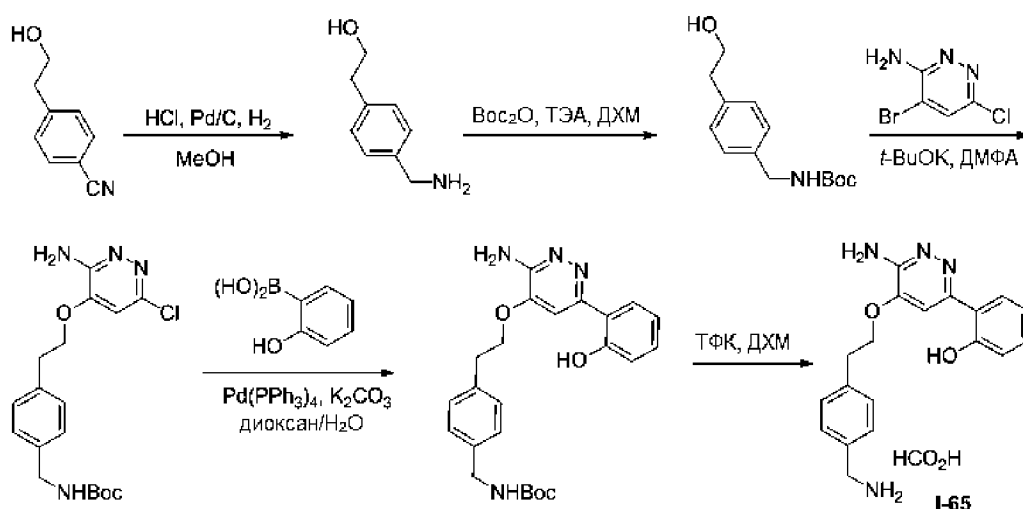
Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	К-51	(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)(3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метанон	445,5

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	К-52	(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)метанон	432,0
	К-53	(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)(3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-ил)метанон	488
	К-54	(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метанон	517,6
	К-55	(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон	446,0

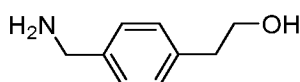
Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	К-56	(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)(4-(азетидин-3-ил)пиперидин-1-ил)метанон	474
	К-57	(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)(3,6-диазабицикло[3,2,0]гептан-6-ил)метанон	432
	К-58	(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)(3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон	444
	К-59	[3,3'-биазетидин]-1-ил(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)метанон	446,2
	К-60	(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)(3,6-диазабицикло[3,2,0]гептан-3-ил)метанон	432,2

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	K-61	(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)(3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)метанон	446,0

Получение 2-(6-амино-5-[2-[4-(аминометил)фенил]этокси]пиридазин-3-ил)фенола, FA (I-65)

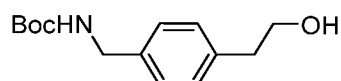


5 Стадия 1: Получение 2-(4-(аминометил)фенил)этан-1-ола



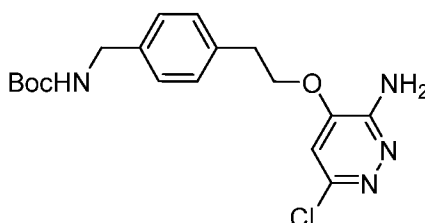
К перемешиваемой смеси 4-(2-гидроксиэтил)бензонитрила (2,00 г, 13,589 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (50,0 мл) добавляли концентрированную HCl (1,0 мл) и влажный 10% Pd/C (1,00 г) при комнатной температуре. Реакционную емкость три раза продували водородом и перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре при 5 атмосферах водорода. Реакционную емкость продували азотом и удаляли катализатор фильтрацией через Целит®. Промывали осадок на фильтре MeOH и концентрировали фильтрат в вакууме с получением 2-(4-(аминометил)фенил)этан-1-ола (2,08 г, колич.) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 152.

Стадия 2: Получение трет-бутил-(4-(2-гидроксиэтил)бензил)карбамата



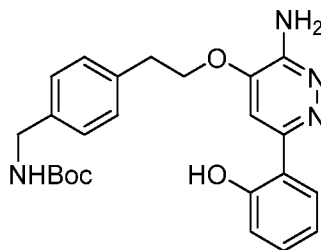
К перемешиваемой смеси 2-(4-(аминометил)фенил)этан-1-ола (2,00 г, 1,00 экв., 13,23 ммоль) в ДХМ (30,00 мл) по частям добавляли Woc_2O (4,33 г, 1,50 экв., 19,840 ммоль) и ТЭА (2,677 г, 2,00 экв., 26,454 ммоль) при 0 °С. Перемешивали реакционную смесь в течение 4 часов при комнатной температуре, затем гасили водой (10 мл). Экстрагировали полученную смесь ДХМ (3 x 50 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (колонка C18; подвижная фаза, ACN в воде, градиент от 0% до 80% за 30 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением трет-бутил-(4-(2-гидроксиэтил)бензил)карбамата (2,14 г, 64,46%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252$.

Стадия 3: Получение трет-бутил-N-[(4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)окси]этил]фенил)метил]карбамата



К перемешиваемой смеси трет-бутил-(4-(2-гидроксиэтил)бензил)карбамата (2,14 г, 8,53 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20 мл) по частям добавляли *t*-BuOK (1,43 г, 12,79 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °С. Перемешивали реакционную смесь в течение 45 минут при 0 °С. По каплям добавляли раствор 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (1,78 г, 8,53 ммоль, 1,00 экв.) в безводном ДМФА (10 мл) при комнатной температуре. Нагревали реакционную смесь при 60 °С в течение 4 часов, затем гасили водой (50 мл). Экстрагировали полученную смесь ДХМ (3 x 50 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением трет-бутил-N-[(4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)окси]этил]фенил)метил]карбамата (1,65 г, 51,17%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379$.

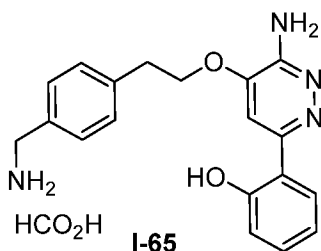
Стадия 4: Получение трет-бутил-N-[(4-[2-[(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси]этил]фенил)метил]карбамата



К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[(4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)окси]этил]фенил)метил]карбамата (1,00 г, 2,640 ммоль, 1,00 экв.) и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (545 мг, 3,960 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (12,0 мл) и воде (3,0 мл) добавляли K_2CO_3 (0,729 г, 5,280 ммоль, 2,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (305,184 мг, 0,264 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной

температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 80 °С в атмосфере сухого азота. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]карбамата (765 мг, 66,46%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 437.

10 Стадия 5: Получение 2-(6-амино-5-[2-[4-(аминометил)фенил]этоксипиридазин-3-ил]фенола, FA (I-65)

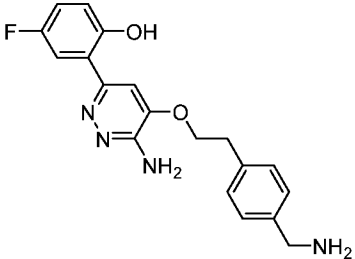
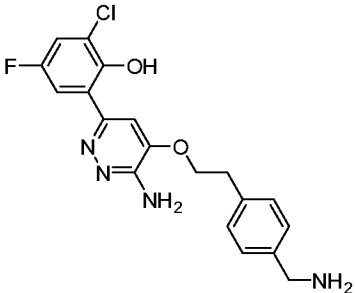


К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]карбамата (200,00 мг, 0,459 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли ТФК (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением **промежуточного соединения I-65** (98,00 мг, 55,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 337,25.

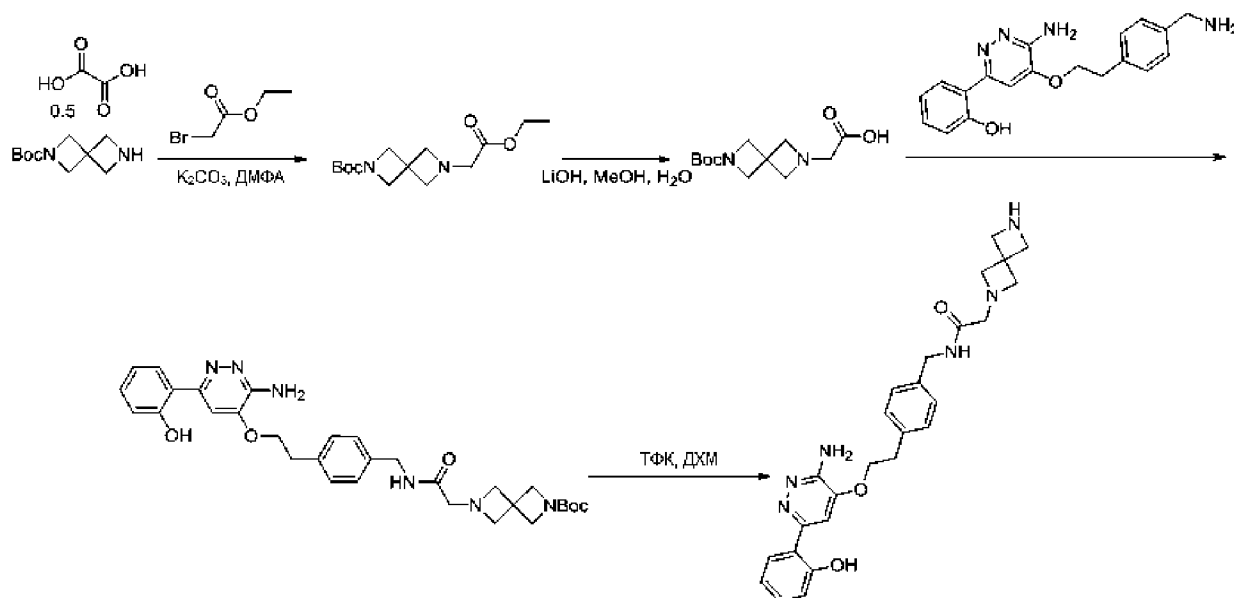
Следующие промежуточные соединения в таблице A14 получали таким же образом, как описано для получения **I-65**.

Таблица A14

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	K-62	2-(6-амино-5-(4-(аминометил)фенэтоксипиридазин-3-ил)-6-хлорфенол	371

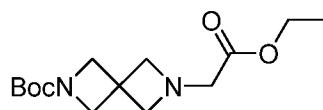
Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	K-63	2-(6-амино-5-(4-(аминометил)фенэтокси)пиридазин-3-ил)-4-фторфенол	355
	K-64	2-(6-амино-5-(4-(аминометил)фенэтокси)пиридазин-3-ил)-6-хлор-4-фторфенол	389

Получение N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-2-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)ацетамида (K-65)



5

Стадия 1: Получение трет-бутил-6-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата



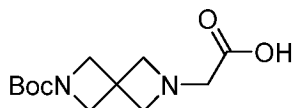
К перемешиваемому раствору полуоксалата трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (200,00 мг, 0,694 ммоль, 1,00 экв.) и этилбромацетата (139,02 мг, 0,832 ммоль, 1,20

10

экв.) в ДМФА (4,00 мл) добавляли K_2CO_3 (239,69 мг, 1,734 ммоль, 2,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 50 °С. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 285$.

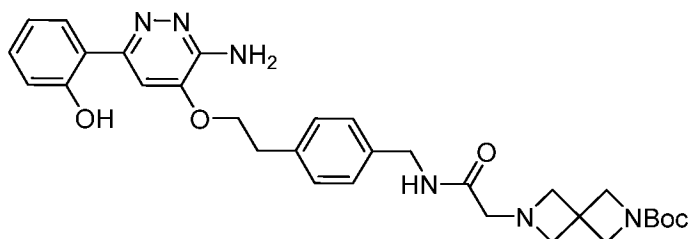
5

Стадия 2: Получение 2-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)уксусной кислоты.



10 Раствор трет-бутил-6-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (200,00 мг, 0,703 ммоль, 1,00 экв.) и LiOH (67,37 мг, 2,813 ммоль, 4,00 экв.) в MeOH (2,00 мл) и H_2O (0,50 мл) перемешивали в течение 2 часов при 60 °С. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 257$.

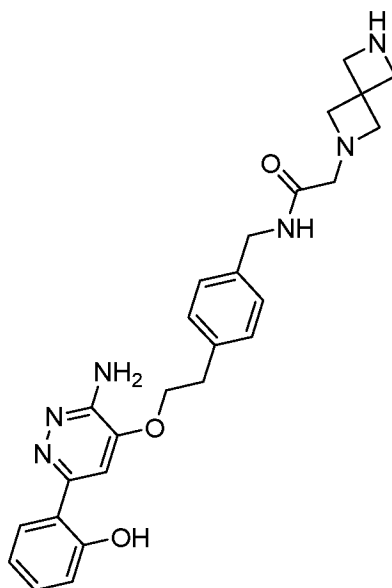
15 *Стадия 3: Получение трет-бутил-6-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-2-оксоэтил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата.*



20 К перемешиваемому раствору 2-(6-амино-5-(4-(аминометил)фенэтокси)пиридазин-3-ил)фенола (150,00 мг, 0,585 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (196,87 мг, 0,585 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (4,00 мл) добавляли NHTU (222,53 мг, 0,585 ммоль, 1 экв.) и DIEA (226,92 мг, 1,756 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 11,00%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 575$.

25

Стадия 4: Получение N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]бензил)метил]-2-[2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил]ацетамида (K-65).

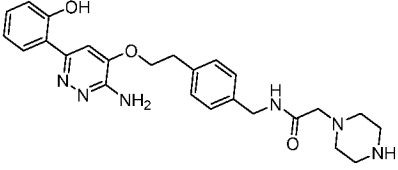
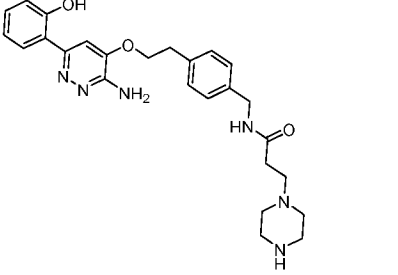
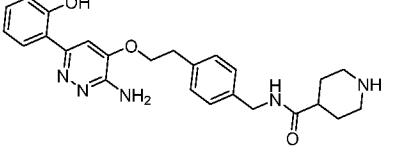
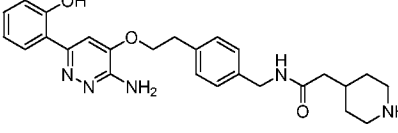
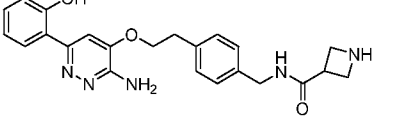


- К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-2-оксоэтил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (37,00 мг, 0,064 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,20 мл) по каплям добавляли ТФК (0,40 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, MeCN в воде (0,1% FA), градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм, с получением указанного в заголовке соединения (26,80 мг, 87,86%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 475.

Следующие промежуточные соединения в таблице A15 получали таким же образом, как описано для получения K-65.

Таблица A15

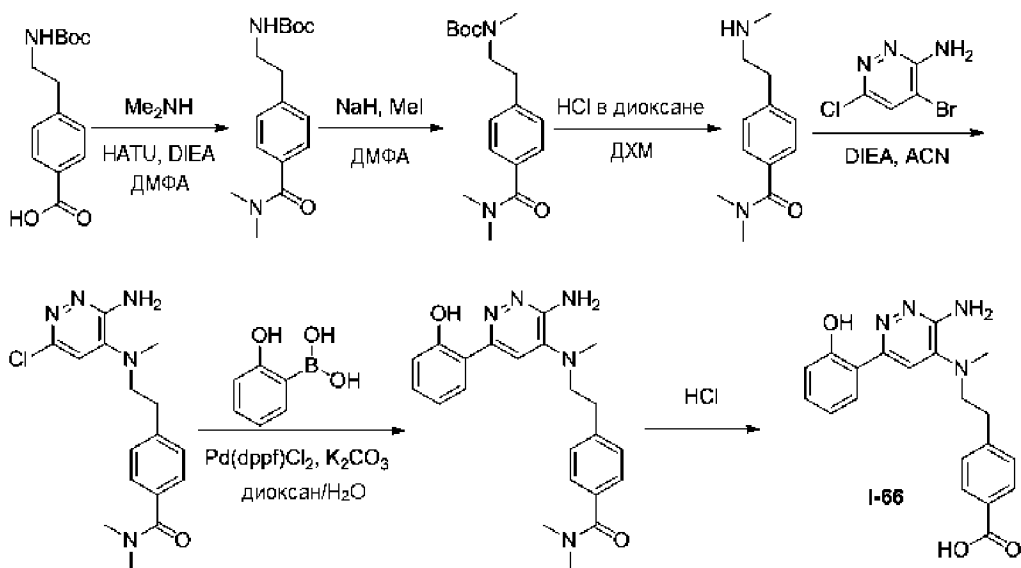
Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	K-66	N-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-3-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)пропанамид	488

Структура	№ промежуточ ного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/ z: [M+H] ⁺
	К-67	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид	463
	К-68	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-3-(пиперазин-1-ил)пропанамид	477
	К-69	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид	448
	К-70	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетамид	462
	К-71	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)азетидин-3-карбоксамид	420

Структура	№ промежуточ ного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/ z: [M+H] ⁺
	К-72	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-2-(азетидин-3-ил)ацетамид	434
	К-73	(1R,5S,6r)-N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-карбоксамид	446
	К-74	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксамид	464
	К-75	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-7-азаспиро[3,5]нонан-2-карбоксамид	487,60
	К-76	9-амино-N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)нонанамида	491,64

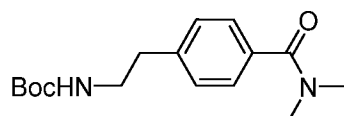
Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	K-77	11-амино-N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)ундеканами д	520
	K-78	5-(4-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)пиперазин-1-ил)пентановая кислота	685

Получение 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](метил)амино]этил)бензойной кислоты (I-66)



5

Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[4-(диметилкарбамоил)фенил]этил]карбамата

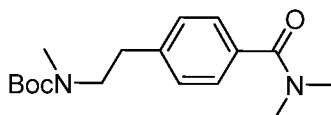


К перемешиваемому раствору 4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил]бензойной кислоты (5,0 г, 18,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (50,0 мл) добавляли DIEA (7,3 г, 56,5 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре,

10

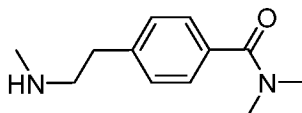
затем добавляли диметиламин (1,02 г, 22,6 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали еще 2 часа при комнатной температуре, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-[4-(диметилкарбамоил)фенил]этил]карбамата (5,9 г) в виде желтого маслянистого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 237,1.

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-[4-(диметилкарбамоил)фенил]этил]-N-метилкарбамата



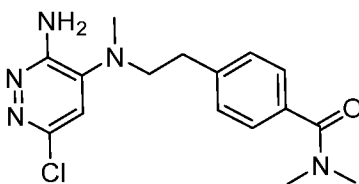
В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли трет-бутил-N-[2-[4-(диметилкарбамоил)фенил]этил]карбамат (5,9 г, 20,2 ммоль, 1,0 экв.) и ДМФА (100,0 мл). К полученной выше смеси по частям добавляли NaN (1,94 г, 80,8 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре, затем по каплям добавляли метилиодид (5,7 г, 40,4 ммоль, 2,0 экв.). Перемешивали смесь еще 1 час и затем гасили водой при 0 °C, и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 1:1) с получением трет-бутил-N-[2-[4-(диметилкарбамоил)фенил]этил]-N-метилкарбамата (4 г, 64,69%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 251,1

Стадия 3: Получение N,N-диметил-4-[2-(метиламино)этил]бензамида



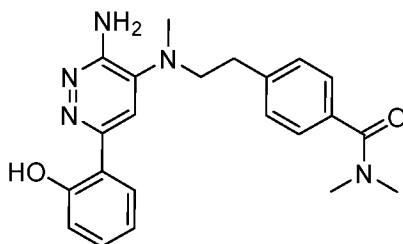
В круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую трет-бутил-N-[2-[4-(диметилкарбамоил)фенил]этил]-N-метилкарбамат (4,9 г, 16,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50,0 мл), добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (50,0 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом с получением N,N-диметил-4-[2-(метиламино)этил]бензамида (4 г, колич.) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 207,3

Стадия 4: Получение 4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)(метил)амино]этил]-N,N-диметилбензамида



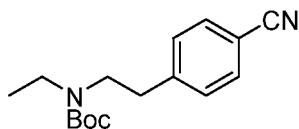
В круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую N,N-диметил-4-[2-(метиламино)этил]бензамид (4,0 г, 19,4 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (72,0 мл), добавляли DIEA (12,5 г, 96,9 ммоль, 5,0 экв.) и 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (4,9 г, 23,3 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 100 °С в атмосфере сухого азота. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 1:1) с получением 4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)(метил)амино]этил]-N,N-диметилбензамида (2,3 г, 35,53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 334,3

Стадия 5: Получение 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](метил)амино]этил)-N,N-диметилбензамида



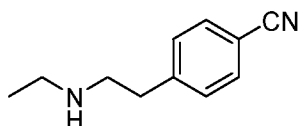
К раствору 4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)(метил)амино]этил]-N,N-диметилбензамида (1,0 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (537 мг, 3,9 ммоль, 1,3 экв.) в диоксане (60,0 мл) и воде (3,0 мл) добавляли K₂CO₃ (1,2 г, 9,0 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (219 мг, 0,3 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 2 часов при 80 °С в атмосфере азота охлаждали полученную смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 1:1) с получением 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](метил)амино]этил)-N,N-диметилбензамида (530 мг, 45,19%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 392,2.

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-(4-цианофенил)этил]-N-этилкарбамата



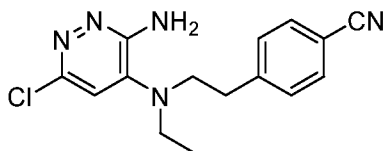
К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[2-(4-цианофенил)этил]карбамата (1,50 г, 6,090 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20,00 мл) добавляли этилиодид (1,14 г, 7,309 ммоль, 1,20 экв.) и NaH (0,49 г, 12,251 ммоль, 2,01 экв., 60%) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Гасили реакцию, добавляя ледяную воду (100 мл), при комнатной температуре. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-(4-цианофенил)этил]-N-этилкарбамата (1,1 г, 60,57%) в виде белого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 275.

Стадия 3: Получение 4-[2-(этиламино)этил]бензонитрила



К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[2-(4-цианофенил)этил]-N-этилкарбамата (1,10 г, 4,009 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли ТФК (3,67 мл, 49,409 ммоль, 12,32 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, MeCN в воде (0,2% FA), градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор, УФ 254 нм. Собирали продукт при градиенте 10% с получением 4-[2-(этиламино)этил]бензонитрила (600 мг, 77,30%) в виде бесцветного сиропообразного вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 175.

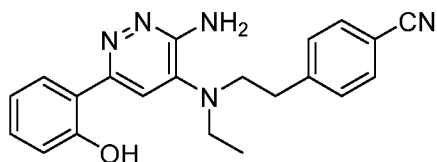
Стадия 4: Получение 4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)(этил)амино]этил]бензонитрила



К перемешиваемой смеси 4-[2-(этиламино)этил]бензонитрила (600,00 мг, 3,443 ммоль, 1,00 экв.) и 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (1435,48 мг, 6,886 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (10,00 мл) добавляли DIEA (1335,10 мг, 10,329 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С. Разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3x100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/EtOAc (3:1), с получением 4-[2-[(3-амино-6-

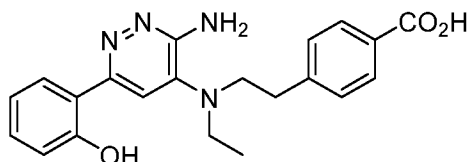
хлорпиридазин-4-ил)(этил)амино]этил]бензонитрила (360 мг, 31,87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 302$.

Стадия 5: Получение 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](этил)амино]этил]бензонитрила



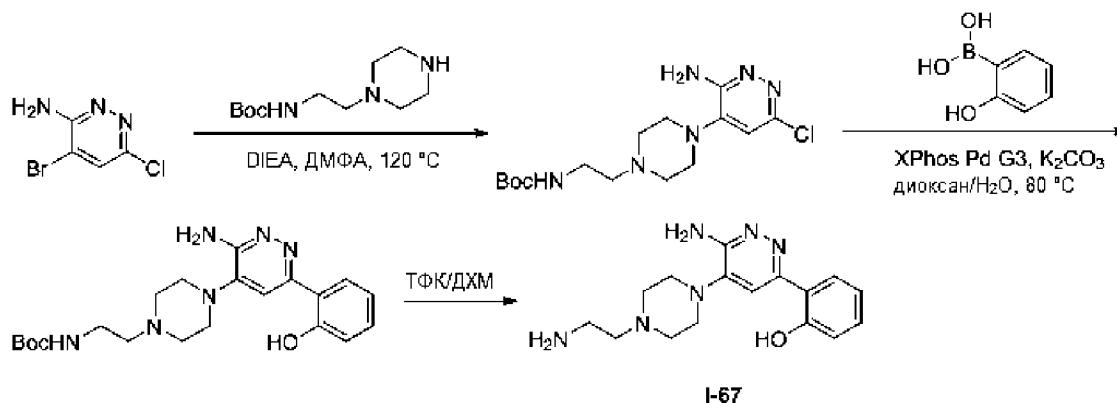
К раствору 4-[2-[[3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)(этил)амино]этил]бензонитрила (360,00 мг, 1,193 ммоль, 1,00 экв.) и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (493,62 мг, 3,579 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) и H_2O (1,00 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1166,03 мг, 3,579 ммоль, 3,00 экв.) и XPhos Pd G3 (100,97 мг, 0,119 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания в течение 4 часов при 95 °С в атмосфере азота оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде (0,2% FA), градиент от 0% до 100% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм. Собирали продукт при градиенте 30% с получением 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](этил)амино]этил]бензонитрила (320 мг, 67,17%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 360$.

Стадия 6: Получение 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](этил)амино]этил]бензойной кислоты (**K-79**)

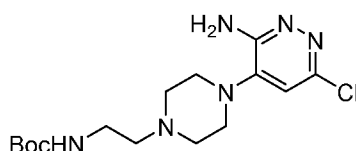


К перемешиваемой смеси 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](этил)амино]этил]бензонитрила (120,00 мг, 0,334 ммоль, 1,00 экв.) в H_2O (1,00 мл) и MeOH (1,00 мл) по частям добавляли KOH (32,41 мг, 0,578 ммоль, 1,73 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 80 °С. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Фильтровали реакционную смесь через короткий слой целита и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде (0,2% FA), градиент от 0% до 100% за 30 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](этил)амино]этил]бензойную кислоту (61 мг, 45,87%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 379$.

Получение 2-[6-амино-5-[4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-ил]фенола (I-67)

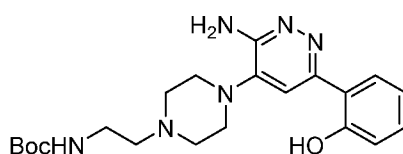


Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[4-(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил]этил]карбамата



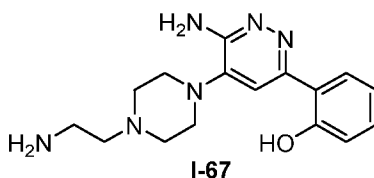
К раствору 3-амино-4-бром-6-хлорпиридазина (4,16 г, 19,958 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (25,00 мл) добавляли трет-бутил-N-[2-(пиперазин-1-ил)этил]карбамат (9,15 г, 0,040 ммоль, 2 экв.) и DIEA (9,90 мл, 56,837 ммоль, 2,85 экв.). Перемешивали смесь в течение ночи при 120 °С. После охлаждения до комнатной температуры удаляли растворитель под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/МеОН (20:1), с получением трет-бутил-N-[2-[4-(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил]этил]карбамата (2,1329 г, 29,95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 357.

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)карбамата



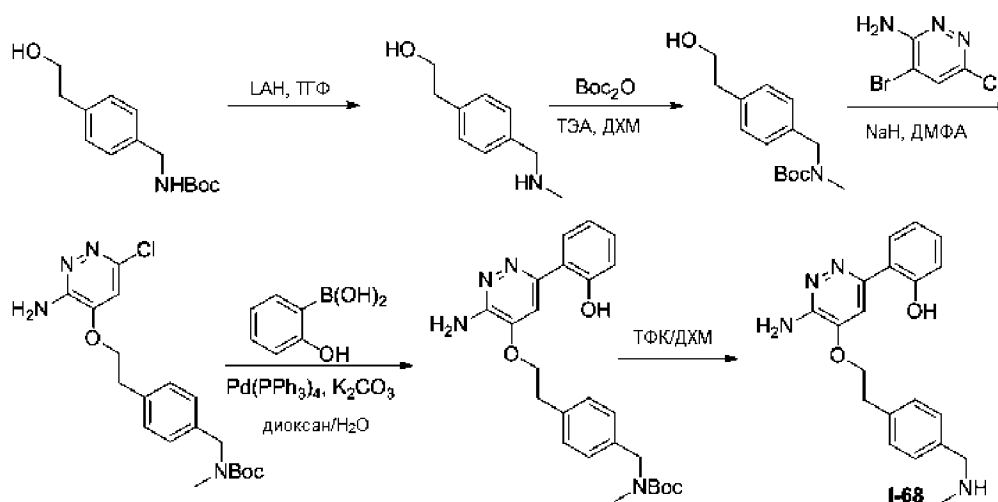
К раствору трет-бутил-N-[2-[4-(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил]этил]карбамата (1,98 г, 5,548 ммоль, 1,00 экв.) в смеси диоксан/вода (4:1, 50 мл) добавляли (2-гидроксифенил)бороновую кислоту (1,15 г, 8,338 ммоль, 1,50 экв.), K₂CO₃ (3 экв, 2,3 г) и XPhos Pd G3 (0,1 экв., 0,555 ммоль, 469,64 мг). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере сухого азота. После охлаждения до комнатной температуры удаляли растворитель под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюировали смесью ДХМ/МеОН (30:1) с получением трет-бутил-N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)карбамата (1,325 г, 57,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 415.

Стадия 3: Получение 2-[6-амино-5-[4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-ил]фенола (I-67)

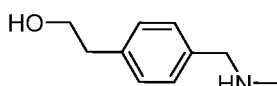


Раствор трет-бутил-N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)карбамата (1,3 г, 3,316 ммоль, 1,00 экв.) в смеси ТФК/ДХМ (1:5, 108 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После удаления растворителя под вакуумом очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией. В результате получали **I-67** (0,497 г, 50,4%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 315$.

10 Получение 2-(6-амино-5-(4-((метиламино)метил)фенэтокси)пиридазин-3-ил)фенола (I-68)

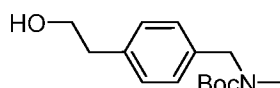


Стадия 1: Получение 2-(4-((метиламино)метил)фенил)этан-1-ола



- 15 К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[[4-(2-гидроксиэтил)фенил]метил]карбамата (1,00 г, 3,979 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (40 мл) по частям добавляли $LiAlH_4$ (906,09 мг, 23,873 ммоль, 6,00 экв.) при 0 °С в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 80 °С, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ (30 мл), и гасили водой. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-
- 20 фазовой флэш-хроматографией с получением 2-(4-((метиламино)метил)фенил)этан-1-ола (1,3 г) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 166$.

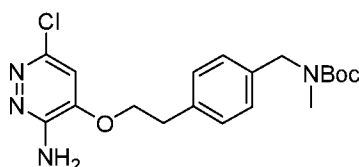
Стадия 2: Получение трет-бутил-(4-(2-гидроксиэтил)бензил)(метил)карбамата



- 25 К перемешиваемой смеси 2-(4-((метиламино)метил)фенил)этан-1-ола (800,00 мг, 4,842 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (979,83 мг, 9,683 ммоль, 2,00 экв.) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли ди-

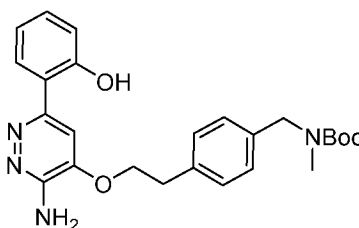
трет-бутилдикарбонат (1585,00 мг, 7,262 ммоль, 1,50 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением трет-бутил-(4-(2-гидроксиэтил)бензил)(метил)карбамата (380 мг, 22,18%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 266$.

Стадия 3: Получение трет-бутил-(4-(2-((3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)(метил)карбамата



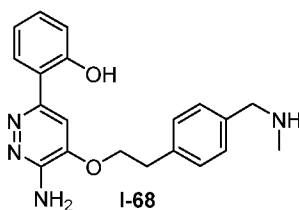
К перемешиваемой смеси 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (226,86 мг, 1,088 ммоль, 0,76 экв.) и трет-бутил-(4-(2-гидроксиэтил)бензил)(метил)карбамата (380,00 мг, 1,432 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10 мл) по частям добавляли NaH (51,89 мг, 2,162 ммоль, 1,51 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 50 °С, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (20 мл). Разбавляли смесь EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (2 x 10 мл). Сушили органический слой над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением трет-бутил-(4-(2-((3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)(метил)карбамата (150 мг, 26,66%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 393$.

Стадия 4: Получение трет-бутил-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)(метил)карбамата



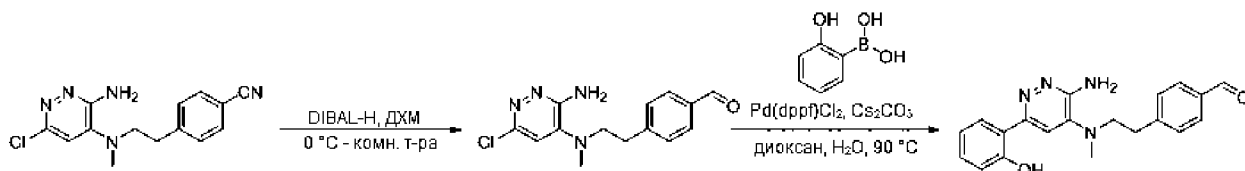
К раствору трет-бутил-(4-(2-((3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)(метил)карбамата (100,00 мг, 0,255 ммоль, 1,00 экв.) и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (52,66 мг, 0,382 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли K_2CO_3 (70,36 мг, 0,509 ммоль, 2,00 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (29,41 мг, 0,025 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания в течение 4 часов при 100 °С в атмосфере сухого азота полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH 10:1) с получением трет-бутил-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)(метил)карбамата (140 мг) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 451$.

Стадия 5: Получение 2-(6-амино-5-(4-((метиламино)метил)фенэтокси)пиридазин-3-ил)фенола (I-68)

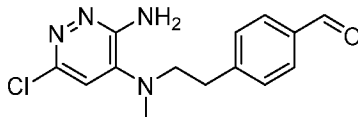


К перемешиваемому раствору трет-бутил-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)(метил)карбамата (140,00 мг, 0,311 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3,0 мл) по каплям добавляли ТФК (1,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением I-68 (80 мг, 73,50%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 351$.

Получение 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензальдегида (K-80)

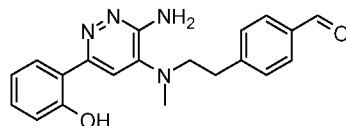


Стадия 1: Получение 4-(2-((3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензальдегида



К перемешиваемой смеси 4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)(метил)амино]этил]бензонитрила (200,00 мг, 0,695 ммоль, 1,00 экв.) в безводном ДХМ (3,0 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (0,97 мл, 1,5 М в толуоле, 1,459 ммоль, 2,10 экв.) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Подкисляли смесь до pH 3 с помощью HCl (0,5 М) при 0 °C, затем нейтрализовали до pH 7 насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.). Экстрагировали полученную смесь ДХМ (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 4-(2-((3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензальдегида (162 мг, 75,84%) в виде белого твердого вещества. Полученный материал напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 291$.

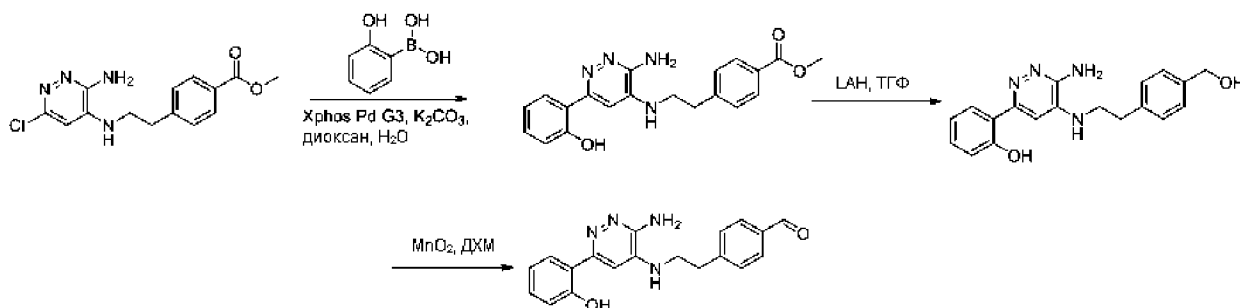
Стадия 2: Получение 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензальдегида (K-80)



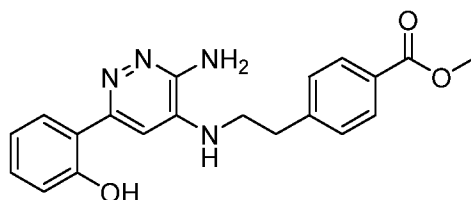
К перемешиваемой смеси 4-(2-((3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензальдегида (237,20 мг, 1,720 ммоль, 5,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) и H₂O (1,00 мл) добавляли Pd(dtbpf)Cl₂ (22,42 мг, 0,034 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (448,25 мг, 1,376 ммоль, 4,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота.

- 5 Оставляли смесь остывать до комнатной температуры, затем фильтровали через короткий слой целита и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях (колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде (0,1% FA), градиент от 0% до 60% за 40 мин; детектор, УФ 254 нм). В результате получали 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензальдегид (29 мг, 20,57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 349.

Получение 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)амино)этил)бензальдегида (К-81)

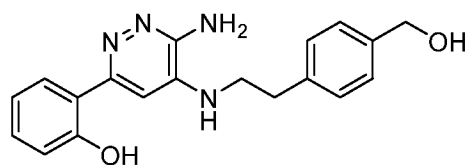


- 15 Стадия 1: Получение метил-4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)амино)этил)бензоат



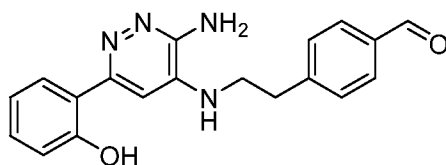
- В виалу объемом 40 мл, продутую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали метил-4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)амино]этил]бензоат (250,00 мг, 0,815 ммоль, 1,00 экв.), 2-гидроксифенилбороновую кислоту (168,62 мг, 1,222 ммоль, 1,5 экв.), Xphos Pd G3 (68,99 мг, 0,081 ммоль, 0,1 экв.), K₂CO₃ (225,27 мг, 1,630 ммоль, 2 экв.), H₂O (1,00 мл) и 1,4-диоксан (10,00 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при 80 °С. Разбавляли смесь водой (30 мл), экстрагировали 2 x 50 мл этилацетата и объединяли органические слои, и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, силикагель; подвижная фаза, ACN=0, повышение до ACN=30 за 40 мин; детектор: 254 нм. В результате получали 200 мг (67,34%) метил-4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)амино)этил)бензоата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 365.

Стадия 2: Получение 2-(6-амино-5-((4-(гидроксиметил)фенэтил)амино)пиридазин-3-ил)фенола



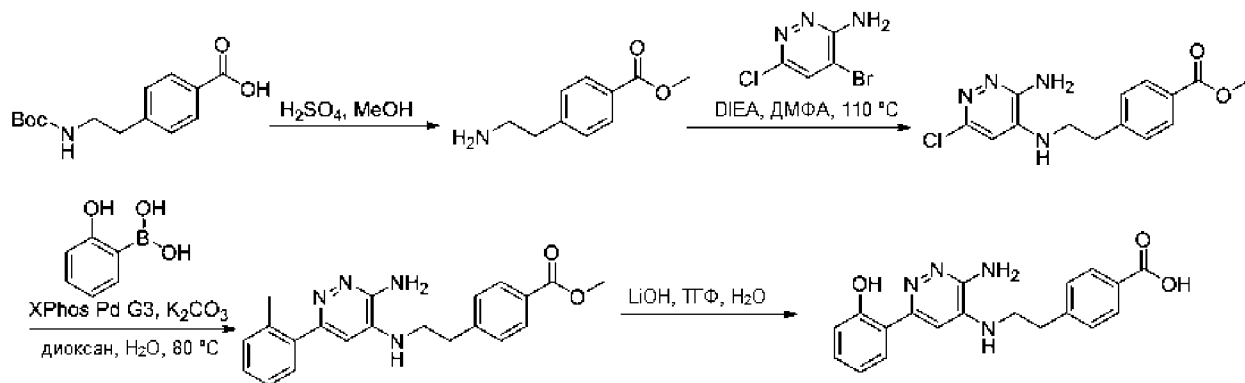
В герметичную пробирку объемом 8 мл помещали метил-4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)амино)этил)бензоат (150,00 мг, 0,412 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (2,00 мл) и охлаждали емкость до 0 °С. Добавляли ЛАН (31,25 мг, 0,823 ммоль, 2 экв.) при 0 °С. Перемешивали полученный раствор в течение 1 часа при 0 °С. Гасили реакцию, добавляя 0,3 мл воды и 0,9 мл 10% водного раствора NaOH. Твердые вещества удаляли фильтрацией и концентрировали фильтрат под вакуумом. В результате получали 110 мг (неочищенный) 2-(6-амино-5-((4-(гидроксиметил)фенэтил)амино)пиридазин-3-ил)фенола в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 337.

Стадия 3: Получение 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)амино)этил)бензальдегида (К-81)

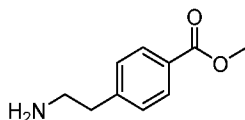


В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-(6-амино-5-((4-(гидроксиметил)фенэтил)амино)пиридазин-3-ил)фенол (90,00 мг, 0,268 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (20,00 мл) и MnO₂ (465,19 мг, 5,351 ммоль, 20 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 24 часов при комнатной температуре. Отфильтровывали твердые вещества. Концентрировали фильтрат под вакуумом и очищали остаток на силикагелевой колонке, используя смесь этилацетат/петролейный эфир (4:1). В результате получали 25 мг (27,95%) 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]амино]этил)бензальдегида в виде темно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 335.

Получение 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)амино)этил)бензойной кислоты (К-82)

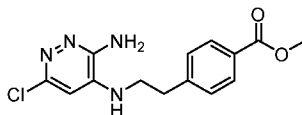


Стадия 1: Получение метил-4-(2-аминоэтил)бензоата



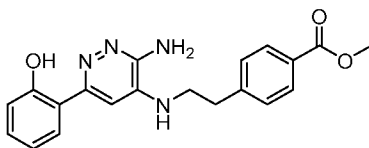
К раствору 4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил]бензойной кислоты (3,00 г, 11,308 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (20,00 мл) добавляли H₂SO₄ (2,50 мл, 46,901 ммоль, 4,15 экв.) и перемешивали
 5 полученный раствор при 25 °С в течение 20 часов. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и разбавляли водой (20 мл). Доводили смесь до pH 7-8 насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали CH₂Cl₂ (50 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с
 10 получением метил-4-(2-аминоэтил)бензоата (1,4 г, 69,08%) в виде коричневого твердого вещества которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 180.

Стадия 2: Получение метил-4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)амино]этил]бензоата



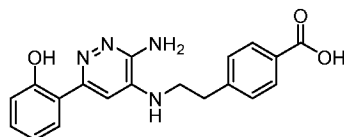
К раствору метил-4-(2-аминоэтил)бензоата (1,40 г, 7,812 ммоль, 1,00 экв.) и 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (1,95 г, 9,374 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли DIEA (2,02 г, 15,623 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали при 110 °С в течение 15 часов.
 Оставляли смесь остывать до комнатной температуры, затем фильтровали через короткий слой целита и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией на C18,
 20 градиент элюирования от 0 до 26% ACN в H₂O, с получением метил-4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)амино]этил]бензоата (305 мг, 12,73%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 307.

Стадия 3: Получение метил-4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]амино]этил)бензоата



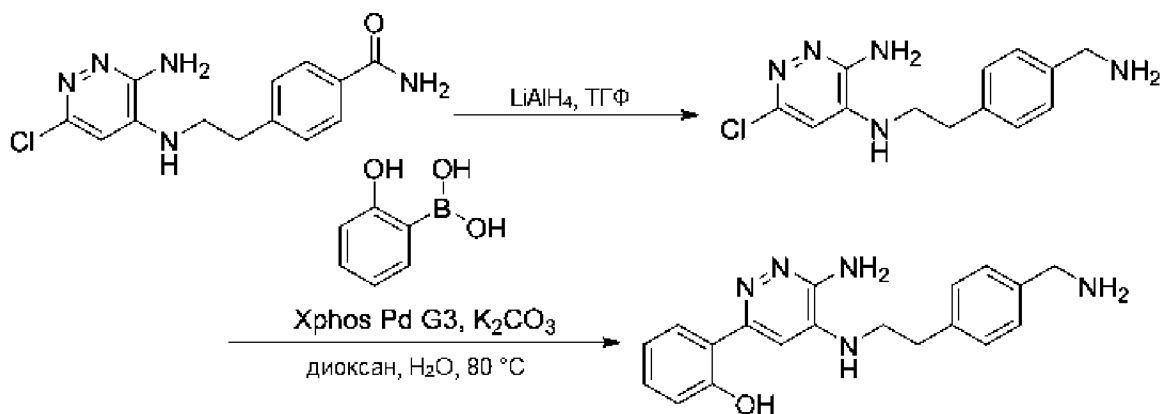
К раствору метил-4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)амино]этил]бензоата и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (70,0 мг, 0,652 ммоль, 2 экв.) в диоксане (4,00 мл) и H₂O (1,00 мл) добавляли Xphos Pd G3 (27,6 мг, 0,033 ммоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (90,1, 0,652 ммоль, 2 экв.).
 30 Полученный раствор перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт препаративной ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением метил-4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]амино]этил)бензоата (75 мг, 63,13%) в виде желтого
 35 твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 365.

Стадия 4: Получение 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]амино]этил)бензойной кислоты (**K-82**)

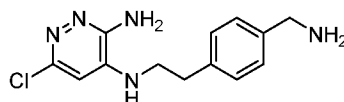


- 5 К раствору метил-4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]амино]этил)бензоата (55,0 мг, 0,151 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (0,50 мл) и H₂O (0,10 мл) добавляли LiOH (36,2 мг, 1,509 ммоль, 10 экв.) и перемешивали полученный раствор при 25 °С в течение 15 часов. Разбавляли смесь водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный
- 10 продукт флэш-хроматографией на C18, градиент элюирования от 0 до 26% ACN в H₂O, с получением 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]амино]этил)бензойной кислоты (32 мг, 60,51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 351.

Получение 2-(6-амино-5-((4-(аминометил)фенэтил)амино)пиридазин-3-ил)фенола (**K-83**)

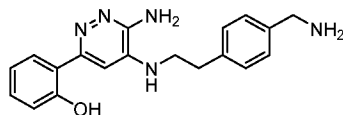


- 15 Стадия 1: Получение N4-[2-[4-(аминометил)фенил]этил]-6-хлорпиридазин-3,4-диамина



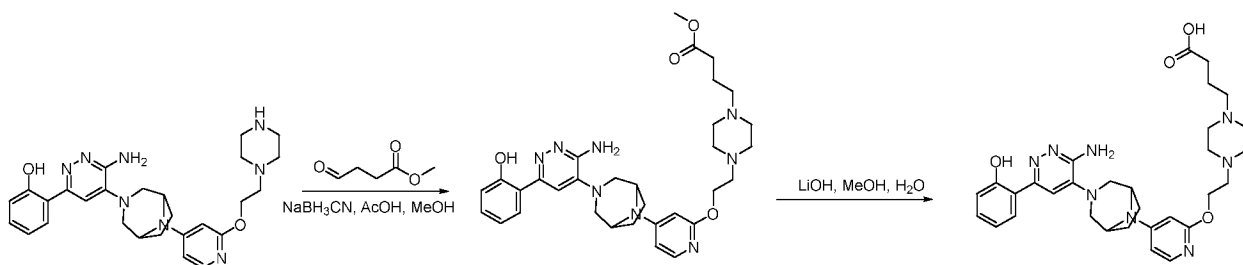
- 20 К раствору 4-[2-[(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)амино]этил]бензамида (100,00 мг, 0,343 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли LiAlH₄ (130,10 мг, 3,428 ммоль, 10 экв.). Полученный раствор перемешивали при 25 °С в течение 5 часов. Осторожно гасили смесь водой (5 мл), разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл x 3). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт флэш-хроматографией на C18, градиент элюирования от 0 до 22% ACN в H₂O, с получением N4-[2-[4-(аминометил)фенил]этил]-6-хлорпиридазин-3,4-
- 25 диамина (37 мг, 38,86%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 278.

Стадия 2: Получение 2-[6-амино-5-([2-[4-(аминометил)фенил]этил]амино)пиридазин-3-ил]фенола (К-83)



К перемешиваемому раствору N4-[2-[4-(аминометил)фенил]этил]-6-хлорпиридазин-3,4-диамина (37,00 мг, 0,133 ммоль, 1,00 экв.) и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (36,75 мг, 0,266 ммоль, 2 экв.) в диоксане (1,6 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли Xphos Pd G3 (11,28 мг, 0,013 ммоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (36,82 мг, 0,266 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 80 °С. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Фильтровали реакционную смесь через короткий слой целита и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией на C18, градиент элюирования от 0 до 8% ACN в H₂O, с получением 2-[6-амино-5-([2-[4-(аминометил)фенил]этил]амино)пиридазин-3-ил]фенола (19 мг, 42,52%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 336.

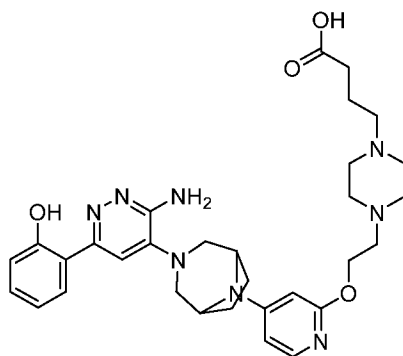
Получение 4-(4-(2-((4-(3-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)бутановой кислоты (К-84)



Стадия 1: Получение метил-5-(4-[2-((4-(3-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)окси]этил)пиперазин-1-ил)пентаноата

К перемешиваемому раствору 2-[6-амино-5-(8-[2-[2-(пиперазин-1-ил)этокси]пиридин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)пиридазин-3-ил]фенола (20 мг, 0,040 ммоль, 1,00 экв.) и метил-4-оксобутаноата (9,24 мг, 2,00 экв.) в MeOH (2,00 мл) добавляли AcOH (0,03 мл, 0,040 ммоль) и NaBH₃CN (12,50 мг, 0,200 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Гасили реакцию H₂O при комнатной температуре. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (8,9 мг, 36,26%). ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 603.

Стадия 2: Получение 4-(4-(2-((4-(3-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)бутановой кислоты (К-84).



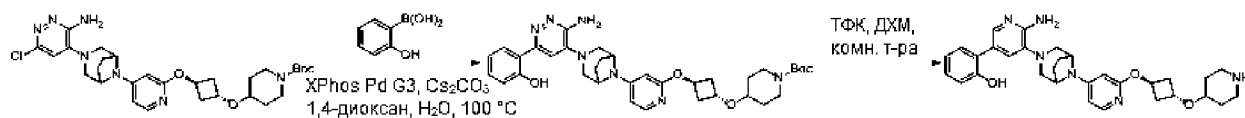
К перемешиваемой смеси метил-5-(4-[2-[(4-[3-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]-3,8-дизабицикло[3,2,1]октан-8-ил]пиридин-2-ил)окси]этил]пиперазин-1-ил)пентаноата (8,00 мг, 0,013 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (0,60 мл) и H₂O (0,30 мл) добавляли LiOH (3,18 мг, 0,130 ммоль, 10,00 экв.) при комнатной температуре. Через 4 часа нейтрализовали смесь до pH 7 с помощью HCl (1 M). Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 589.

Следующие промежуточные соединения в таблице A16 получали таким же образом, как описано для получения **K-84**.

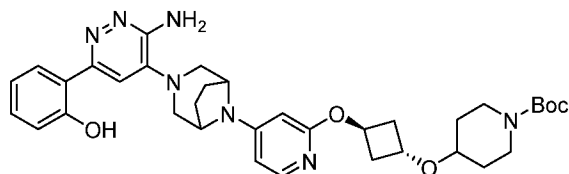
Таблица A16

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	K-85	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-3-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)пропанамид	603,0

Получение 2-(6-амино-5-(8-(2-((1г,3г)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутокси)пиридин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3,2,1]октан-3-ил)пиридазин-3-ил)фенола (K-86)

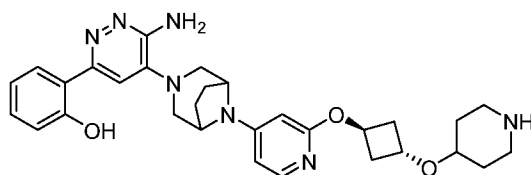


Стадия 1: Получение трет-бутил-4-((1*r*,3*r*)-3-((4-(3-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)окси)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата



- 5 К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[(1*r*,3*r*)-3-([4-(3-(3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)пиридин-2-ил]окси)циклобутокси]пиперидин-1-карбоксилата (200,00 мг, 0,341 ммоль, 1,00 экв.) и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (141,19 мг, 1,023 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (8,00 мл) и H₂O (2,00 мл) добавляли XPhos Pd G3 (57,77 мг, 0,068 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (333,53 мг, 1,023 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную
- 10 смесь перемешивали в течение 1 часа при 100 °С в атмосфере азота. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (224 мг, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: [M+H]⁺ = 644.

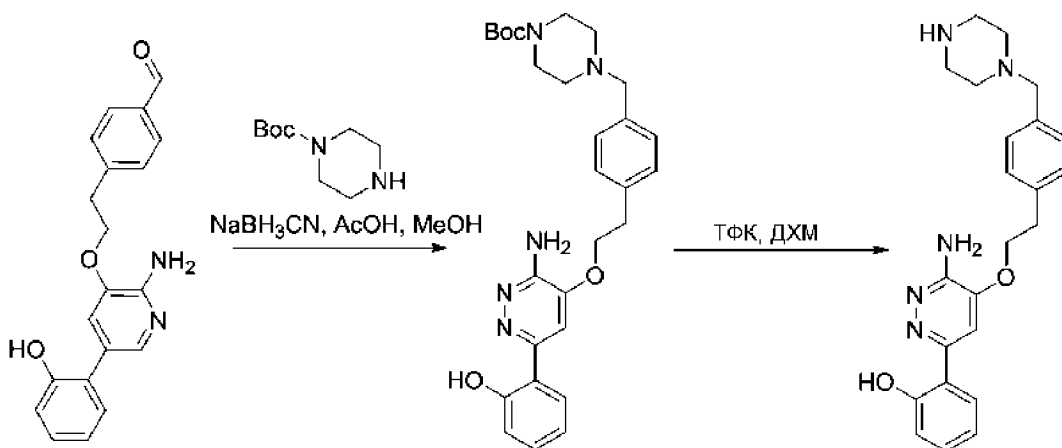
- 15 Стадия 2: Получение 2-[6-амино-5-(8-[2-[(1*r*,3*r*)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутокси]пиридин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)пиридазин-3-ил]фенола (К-86)



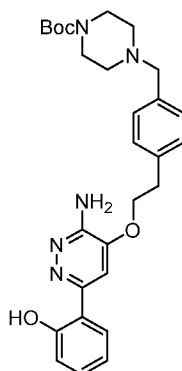
- К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((1*r*,3*r*)-3-((4-(3-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)окси)циклобутокси)пиперидин-1-карбоксилата (224,00 мг, 0,348 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (6,00 мл) добавляли ТФК (3,00 мл, 40,389 ммоль, 116,08 экв.) при комнатной температуре. Полученную
- 20 смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (373 мг, неочищенное) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: [M+H]⁺ = 544.

25

Получение 2-(6-амино-5-(4-(пиперазин-1-илметил)фенэтокси)пиридазин-3-ил)фенола (К-87)

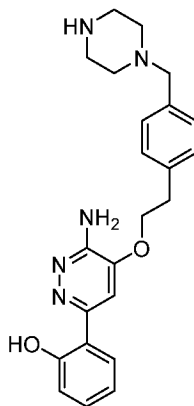


Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)бензальдегида (80,00 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (66,72 мг, 0,0368 ммоль, 1,50 экв.) в смеси CH_2Cl_2 (4 мл) и метанола (4 мл) добавляли уксусную кислоту до достижения pH раствора 6. Затем по частям добавляли NaBH_3CN (60,00 мг, 0,960 ммоль, 4,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 53,27%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506$.

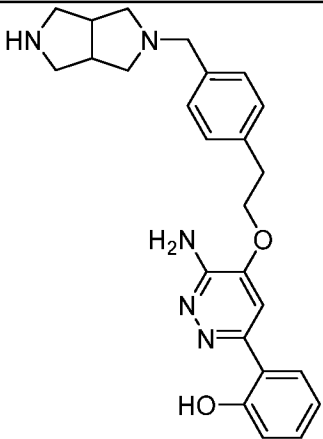
Стадия 2: Получение 2-(6-амино-5-(4-(пиперазин-1-илметил)фенэтоксипиридазин-3-ил)фенола (K-87).



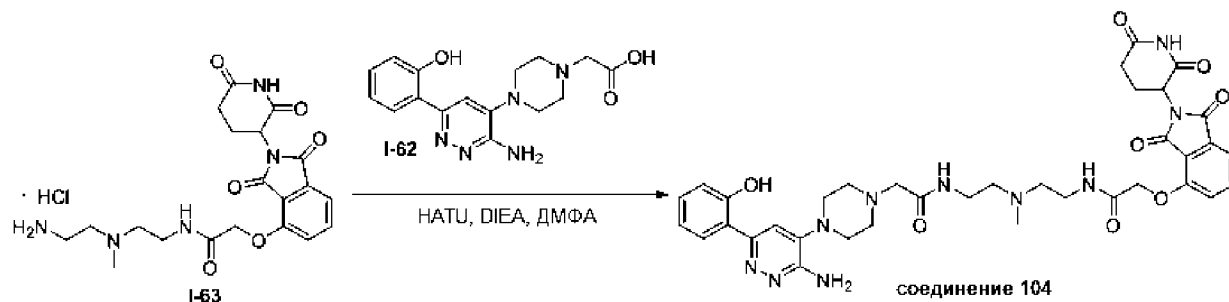
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (60,00 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (6,00 мл) по каплям добавляли ТФК (2,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. В результате получали указанное в заголовке соединение (68,00 мг, неочищенное) в виде коричнево-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405$.

Следующие промежуточные соединения в таблице А17 получали таким же образом, как описано для получения **К-87**.

Таблица А17

Структура	№ промежуточного соединения	Название	ЖХМС (ИЭР)m/z: [M+H] ⁺
	К-88	2-(6-амино-5-(4-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)фенэтокси)пиридазин-3-ил)фенол	431,2

5 Пример 2. Получение N-(2-[[2-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]ацетида)этил](метил)амино)этил)-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси]ацетамида (соединение 104)



К перемешиваемой смеси 2-(4-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (**I-62**, 36,2 мг, 0,083 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (49,05 мг, 0,380 ммоль, 5,00 экв.) и HATU (37,52 мг, 0,099 ммоль, 1,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут. К полученной выше смеси по частям добавляли N-(2-((2-аминоэтил)(метил)амино)этил)-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамид (**I-63**, 36,02 мг, 0,083 ммоль, 1,10 экв.). Полученную смесь перемешивали еще 1 час при комнатной температуре. Гасили реакцию водой (5 мл) при комнатной температуре и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 104** (4,7 мг, 8,00%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,12 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,48 (д, *J* = 6,6 Гц, 2H), 7,38 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,89 (д, *J* = 7,7 Гц,

2H), 6,25 (с, 2H), 5,12 (дд, $J = 12,9, 5,3$ Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,14 (с, 7H), 3,00 - 2,90 (м, 5H), 2,62 -2,50 (м, 9H), 2,30 (с, 3H), 2,04 (дд, $J = 12,7, 6,5$ Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 743,55$.

Следующие соединения в таблице В получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 104**.

5

Таблица В.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	^1H ЯМР
76	4-[[1-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]ацетил)азетидин-3-ил]метокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	655,4	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,20 (шс, 1H), 11,11 (с, 1H), 7,98 – 7,69 (м, 2H), 7,65 – 7,43 (м, 3H), 7,24 (тд, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 6,95 – 6,83 (м, 2H), 6,26 (шс, 2H), 5,09 (дд, $J = 12,8, 5,4$ Гц, 1H), 4,38 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 4,17 (дд, $J = 9,1, 5,5$ Гц, 1H), 4,02 (т, $J = 9,1$ Гц, 1H), 3,80 (дд, $J = 9,7, 5,5$ Гц, 1H), 3,11 (с, 7H), 2,97 – 2,74 (м, 2H), 2,61 (с, 4H), 2,51 (к, $J = 1,8$ Гц, 1H), 2,13 – 1,95 (м, 1H)
79	2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]-N-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этансульфонил)этил]ацетамид	720,15	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,19 (шс, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,08 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J = 8,5, 7,1$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,25 (тд, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,97 – 6,82 (м, 3H), 6,27 (с, 2H), 5,05 (дд, $J = 12,8, 5,4$ Гц, 1H), 3,79 (к, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,54 (дт, $J = 19,3, 6,4$ Гц, 5H), 3,15 (с, 1H), 3,10-3,04 (м, 4H), 3,02 (с, 2H), 2,97 – 2,77 (м, 1H), 2,68 (д, $J = 4,9$ Гц, 4H), 2,60 (д, $J = 3,0$ Гц, 2H), 2,14 – 1,89 (м, 1H)
80	2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]-N-[4-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]пропансульфонил)бутил]ацетамид	762,35	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,13 (шс, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,01 – 7,79 (м, 2H), 7,58 (дд, $J = 8,6, 7,1$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,24 (тд, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,97 – 6,83 (м, 2H), 6,76 (т, $J = 6,3$ Гц, 1H), 6,29 (с, 2H), 5,06 (дд, $J = 12,8, 5,4$ Гц, 1H), 3,46 (к, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,25 – 3,10 (м, 10H), 3,10 – 3,02 (м, 2H), 2,99 – 2,80 (м, 1H), 2,79 – 2,65 (м, 3H), 2,66 – 2,54 (м, 1H), 2,08 - 1,88 (м, 3H), 1,76 – 1,58 (м, 4H)

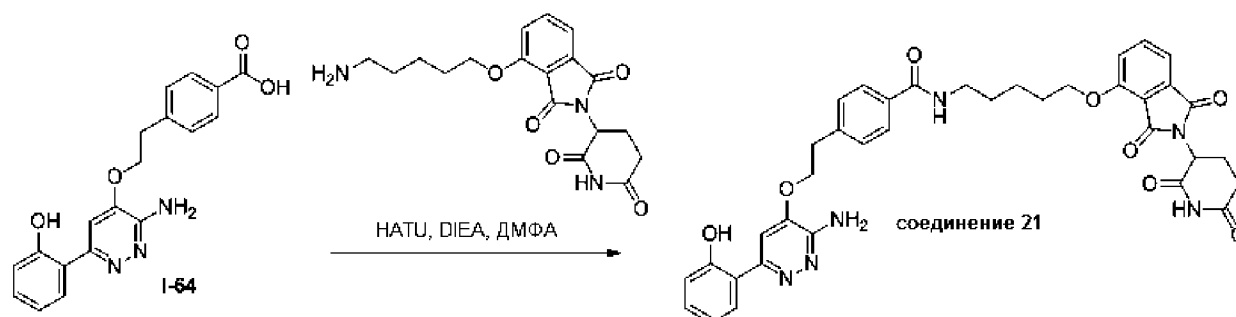
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
81	5-((1-(2-(4-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил)ацетил)азетидин-3-ил)метокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	655,15	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,14 (шс, 1H), 11,12 (с, 1H), 7,92 (дд, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,49 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,00 – 6,76 (м, 2H), 6,31 (с, 2H), 5,13 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,38-4,30 (м, 3H), 4,21 – 3,90 (м, 2H), 3,76 (дд, J = 9,8, 5,3 Гц, 1H), 3,18 (с, 6H), 2,99 – 2,66 (м, 5H), 2,66 – 2,55 (м, 2H), 2,08-1,98 (м, 2H)
82	2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]-N-[1-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]этил)пиперидин-4-ил]ацетамид	712,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,14 (с, 1H), 10,03 (шс, 1H), 8,77 (шс, 1H), 7,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,66 – 7,52 (м, 2H), 7,43 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,38 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (шс, 2H), 7,06 – 6,91 (м, 2H), 5,14 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,58 (т, J = 4,6 Гц, 2H), 3,94 (с, 4H), 3,62 (д, J = 28,8 Гц, 7H), 3,12 (м, 3H), 2,91 (ддд, J = 18,2, 13,8, 5,4 Гц, 1H), 2,67 – 2,54 (м, 2H), 2,14 – 1,94 (м, 3H), 1,73 (д, J = 12,7 Гц, 2H)
83	2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]- N-(8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]октил)ацетамид	712,45	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 7,76 (дд, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,59 – 7,46 (м, 2H), 7,29 – 7,26 (м, 1H), 6,97 – 6,93 (м, 3H), 6,80 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,07 – 5,01 (м, 1H), 3,31 – 3,09 (м, 11H), 2,93 – 2,61 (м, 7H), 2,21 – 1,99 (м, 1H), 1,78 – 1,16 (м, 14H)
86	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]ацетамидо)этокси]этоксиэтокси)ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	931,50	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,88 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,52 – 7,36 (м, 4H), 7,31 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,0, 3,7 Гц, 2H), 4,71 (с, 1H), 4,63 – 4,48 (м, 3H), 4,36 (дд, J = 15,6, 2,6 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,85 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 3,75 – 3,63 (м, 9H), 3,62 – 3,53 (м, 2H), 3,44 (п, J = 4,0, 3,5 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,18 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 2,82 (д, J = 5,6 Гц, 4H), 2,53 – 2,42 (м, 3H), 2,25 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 2,09 (тд, J = 13,2, 11,6, 4,2 Гц, 1H), 1,05 (д, J = 2,6 Гц, 9H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
87	2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]-N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]амино]пентил)ацетамид; соль с муравьиной кислотой	670,45	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,61 – 7,48 (м, 2H), 7,27 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,04 – 6,87 (м, 3H), 6,84 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,03 – 4,79 (м, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,27 – 3,23 (м, 7H), 3,13 (с, 2H), 2,78 – 2,73 (м, 5H), 2,08 – 2,05 (м, 1H), 1,74 – 1,63 (м, 4H), 1,54 – 1,46 (м, 2H)
94	(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(2-(4-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил) пиперазин-1-ил)ацетамидо)октанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	883,50	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 8,94 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,55 – 7,35 (м, 5H), 7,15 – 7,00 (м, 2H), 4,66 (с, 1H), 4,57 (дд, J = 16,4, 8,8 Гц, 4H), 4,38 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,99 – 3,75 (м, 2H), 3,77 – 3,53 (м, 9H), 3,33 (дт, J = 3,3, 1,7 Гц, 2H), 2,42 – 2,18 (м, 3H), 2,10 (ддд, J = 13,7, 9,4, 4,7 Гц, 1H), 1,74 – 1,47 (м, 5H), 1,38 (с, 5H), 1,05 (с, 9H)
95	2-(4-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-(8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)октил)ацетамид	712,50	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,65 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,59 – 7,51 (м, 1H), 7,45 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11 – 6,98 (м, 4H), 5,07 (дд, J = 12,4, 5,5 Гц, 1H), 4,01 – 3,36 (м, 6H), 2,99 – 2,51 (м, 4H), 2,23 – 1,95 (м, 2H), 1,80 – 1,52 (м, 5H), 1,38 (д, J = 19,2 Гц, 13H)
96	2-(4-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил)- N-(2-((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)(метил)амино)этил)ацетамид	685,40	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 7,73 – 7,58 (м, 3H), 7,46 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,30 – 7,11 (м, 2H), 7,13 – 6,97 (м, 2H), 5,19 – 4,98 (м, 1H), 4,03 – 3,76 (м, 4H), 3,79 – 3,50 (м, 8H), 3,54 – 3,33 (м, 5H), 3,06 (д, J = 1,9 Гц, 3H), 2,79 (м, 4H), 2,15 (с, 1H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
100	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[2-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]ацетамидо)этокси]этокси]ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	887,50	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 19,4, 9,0 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,49 – 7,32 (м, 4H), 7,29 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,94 (к, J = 7,3, 6,8 Гц, 2H), 4,74 (с, 1H), 4,66 – 4,47 (м, 3H), 4,36 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,86 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 3,83 – 3,71 (м, 3H), 3,71 – 3,51 (м, 5H), 3,55 – 3,38 (м, 1H), 3,33 (с, 6H), 3,21 (д, J = 9,6 Гц, 5H), 3,12 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,84 – 2,75 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,26 (дд, J = 13,0, 7,8 Гц, 1H), 2,10 (ддд, J = 13,4, 9,6, 4,4 Гц, 1H), 1,05 (с, 9H)
101	(2R,4S)-1-[(2R)-2-[6-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]ацетамидо)гексанамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	855,45	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 7,88 – 7,73 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,51 – 7,49 (м, 4H), 7,30 (тд, J = 7,7, 7,1, 1,6 Гц, 1H), 7,02 – 6,90 (м, 2H), 4,69 – 4,56 (м, 4H), 4,42 – 4,32 (м, 1H), 3,95 – 3,86 (м, 1H), 3,84 – 3,76 (м, 1H), 3,33 – 3,22 (м, 5H), 3,17 (с, 2H), 2,85 – 2,79 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,40 – 2,17 (м, 3H), 2,18 – 2,00 (м, 1H), 1,74 – 1,58 (м, 4H), 1,46 – 1,39 (м, 2H), 1,04 (с, 9H)
102	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[10-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]ацетамидо)деканамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	911,65	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,58 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,68 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,60 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,71 – 7,57 (м, 2H), 7,48 (д, J = 24,2 Гц, 1H), 7,41 – 7,36 (м, 6H), 7,12 – 6,93 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 4,54 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,50 – 4,31 (м, 3H), 4,25 – 4,10 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,70 – 3,61 (м, 6H), 3,31 – 3,29 (м, 2H), 3,14 – 3,08 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,27 – 2,21 (м, 1H), 2,08 – 2,03 (м, 2H), 1,97 – 1,85 (м, 1H), 1,46 – 1,44 (м, 4H), 1,25 (д, J = 4,4 Гц, 10H), 0,94 (с, 9H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
103	2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]-N-(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]амино]бутил)ацетамид	656,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,23 (с, 1H), 11,06 (с, 1H), 7,92 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,31 – 7,19 (м, 1H), 7,14 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 6,99 – 6,81 (м, 4H), 6,26 (с, 2H), 5,02 – 4,95 (м, 1H), 3,16 (с, 8H), 3,01 (с, 2H), 2,96 – 2,78 (м, 1H), 2,67 (с, 4H), 2,60 (с, 1H), 2,01 – 1,98 (м, 1H), 1,56 (с, 4H)

Пример 3. Получение 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентил)бензамида (соединение 21)



К перемешиваемой смеси 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензойной кислоты (**1-64**, 20,00 мг, 0,057 ммоль, 1,00 экв.) и 4-((5-аминопентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (24,55 мг, 0,068 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (1,5 мл) добавляли HATU (28,14 мг, 0,074 ммоль, 1,30 экв.) и DIEA (22,07 мг, 0,171 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов в атмосфере сухого азота. Напрямую очищали реакционную смесь обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентил)бензамида (**соединение 21**, 15,3 мг, 37,7 5%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 – 7,81 (м, 1H), 7,78 (дд, J = 8,0, 2,9 Гц, 3H), 7,57 (с, 1H), 7,53 – 7,36 (м, 4H), 7,33 – 7,20 (м, 1H), 6,90 (дт, J = 7,1, 3,2 Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 5,06 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,20 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,23 (дт, J = 21,8, 6,6 Гц, 4H), 2,94 – 2,71 (м, 1H), 2,55 – 2,40 (м, 1H), 2,10 – 1,94 (м, 1H), 1,83 – 1,74 (м, 2H), 1,68 – 1,40 (м, 4H), 1,27 – 1,06 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 693,30.

Следующие соединения в таблице С1 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 21**.

Таблица С1.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
---	----------	----------------------	--------------------

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
18	2-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]формамидо]-N-((4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамойл]фенил)метил)ацетамид	726,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 8,76 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,47 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,95 (дд, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,74 – 7,66 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,24 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,97 – 6,77 (м, 4H), 6,52 (с, 2H), 5,76 (с, 1H), 4,49 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,31 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,90 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,21 (т, J = 6,6 Гц, 2H)
24	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[4-[2-(2-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]формамидо]этокси)этокси]бутанамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	937,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,34 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,54 (дт, J = 27,7, 5,8 Гц, 2H), 7,98 – 7,79 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 7,50 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,45 – 7,36 (м, 4H), 7,24 (тд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,92 – 6,84 (м, 2H), 6,55 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 5,15 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,57 – 4,33 (м, 6H), 4,22 (дд, J = 15,9, 5,3 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,53 (п, J = 3,5, 2,9 Гц, 4H), 3,49 – 3,43 (м, 3H), 3,42 (с, 2H), 3,40 (с, 1H), 3,20 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,22 (дк, J = 24,4, 7,2 Гц, 2H), 2,04 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,69 (г, J = 6,7 Гц, 2H), 0,93 (с, 9H)
41	N-(8-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]формамидо]октил)-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамид	791,86	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,14 (с, 1H), 8,40 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,02 – 7,87 (м, 1H), 7,80 (д, J = 7,7 Гц, 3H), 7,69 (д, J = 10,3 Гц, 2H), 7,58 – 7,45 (м, 3H), 7,44 – 7,18 (м, 3H), 6,97 (к, J = 7,7, 7,2 Гц, 2H), 5,13 (дд, J = 13,1, 5,4 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,57 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,17 (дт, J = 27,0, 6,6 Гц, 6H), 3,02 – 2,76 (м, 2H), 2,68 (д, J = 33,9 Гц, 3H), 2,08 (м, 1H), 1,46 (м, 4H), 1,27 (м, 8H)
42	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-(4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]бутил)бензамид	678,20	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 7,79 – 7,70 (м, 2H), 7,67 – 7,56 (м, 2H), 7,55 – 7,38 (м, 4H), 7,11 – 6,97 (м, 3H), 6,85 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (дд, J = 12,4, 5,5 Гц, 1H), 4,69 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,44 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,33 (п, J = 1,7 Гц, 4H), 2,96 – 2,56 (м, 3H), 2,18 – 1,95 (м, 1H), 1,76 (п, J = 3,3 Гц, 4H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
43	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-[2-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этокси)этокси]этил]бензамид	738,20	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,10 (с, 1H), 8,45 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,67 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 7,63 – 7,55 (м, 1H), 7,48 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 7,9 Гц, 3H), 7,11 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 – 6,85 (м, 3H), 6,60 (с, 1H), 5,05 (дд, J = 12,6, 5,3 Гц, 1H), 4,56 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,70 – 3,49 (м, 11H), 3,21 (т, J = 6,7 Гц, 4H), 2,98 – 2,78 (м, 1H), 2,54 (с, 2H), 2,04 (т, J = 12,6 Гц, 1H)
44	4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)-N-(8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)октил)бензамид	734,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,36 (шс, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,38 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,01 – 7,89 (м, 1H), 7,80 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,66 – 7,53 (м, 2H), 7,54 - 7,45 (м, 2H), 7,30 – 7,21 (м, 1H), 7,09 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,96 – 6,80 (м, 2H), 6,73 - 6,42 (м, 3H), 5,05 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,32 – 3,10 (м, 6H), 2,95 – 2,80 (м, 1H), 2,62 – 2,58 (м, 1H), 2,13 – 1,91 (м, 1H), 1,65 – 1,42 (д, J = 10,2 Гц, 4H), 1,31 (с, 9H)
45	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-(8-[[3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксохиназолин-5-ил]амино]октил)бензамид	747,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,27 (шс, 1H), 11,00 (с, 1H), 8,38 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,48 (т, J = 8,4 Гц, 3H), 7,25 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,88 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,56 (с, 2H), 6,49 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,18 (дд, J = 11,4, 5,7 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,30 – 3,04 (м, 6H), 2,81 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,69 – 2,58 (м, 5H), 2,14 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 1,77 – 1,49 (м, 4H), 1,49 – 1,06 (м, 8H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
46	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-(6-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]гексил)бензамид	706,20	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,07 (с, 1H), 8,41 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 – 7,74 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,61 – 7,39 (м, 3H), 7,32 – 7,22 (м, 1H), 7,11 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 6,99 – 6,81 (м, 4H), 6,75 (с, 2H), 5,03 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,51 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,52-3,09 (м, 7H), 2,95 – 2,82 (м, 1H), 2,65 - 2,55 (м, 1H), 2,05 – 1,94 (м, 1H), 1,69 – 1,47 (м, 4H), 1,46 – 1,29 (м, 4H), 1,26-1,18 (м, J = 6,4, 3,8, 2,2 Гц, 1H)
47	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(10-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]формамидо]деканамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	933,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,35 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,53 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,36 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,4 Гц, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,54 – 7,45 (м, 2H), 7,46 – 7,33 (м, 4H), 7,24 (тд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 6,91 – 6,85 (м, 2H), 6,49 (с, 2H), 5,10 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,66 – 4,31 (м, 6H), 4,25 – 4,18 (м, 1H), 3,66 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 3,21 (к, J = 6,8 Гц, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,36 – 1,82 (м, 4H), 1,60 – 1,33 (м, 4H), 1,32 – 1,20 (м, 10H), 0,94 (с, 9H)
48	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-[2-[2-(2-[[3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксохиназолин-5-ил]амино]этокси)этокси]этил]бензамид	751,20	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,42 (к, J = 5,9 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,56 – 7,35 (м, 3H), 7,24 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 8,0, 6,7 Гц, 2H), 6,70 – 6,60 (м, 1H), 6,59 – 6,46 (м, 3H), 5,17 (дд, J = 11,0, 5,7 Гц, 1H), 4,48 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,63 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,53 (д, J = 5,8 Гц, 3H), 3,41 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,38 – 3,19 (м, 5H), 2,84 – 2,57 (м, 1H), 2,52 (м, 5H), 2,14 – 2,03 (м, 1H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
49	4-(2-(1'-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)-[4,4'-биперидин]-1-ил)-2-оксоэтокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	816,25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (шс, 1H), 11,11 (с, 1H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 8,6, 7,3 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 9,5, 7,6 Гц, 3H), 7,32 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,28 – 7,20 (м, 1H), 6,94 – 6,80 (м, 2H), 6,53 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 5,18 (с, 1H), 5,10 (дд, J = 12,7, 5,4 Гц, 2H), 4,51 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 4,34 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,83 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,19 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 39,5, 12,8 Гц, 3H), 2,62 – 2,52 (м, 3H), 2,14 – 1,95 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 4H), 1,30-1,28 (м, 4H), 1,23-0,94 (м, 4H)
50	4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)-N-(5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пентил)бензамид	692,15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,32 (шс, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,41 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,01 – 7,87 (м, 1H), 7,86 – 7,74 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (дд, J = 8,6, 7,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,24 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 7,9, 6,5 Гц, 2H), 6,63 – 6,37 (м, 3H), 5,05 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,25-3,18 (м, 6H), 2,89-2,82 (м, 2H), 2,74 – 2,53 (м, 3H), 2,17 – 1,94 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 4H), 1,47 – 1,30 (м, 2H)
51	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-(5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]пентил)бензамид	692,20	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,06 (шс, 1H), 8,41 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,88 – 7,75 (м, 2H), 7,78 – 7,69 (м, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,35 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 6,96 (тд, J = 7,9, 5,6 Гц, 3H), 6,85 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,03 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,56 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,27 (м, 3H), 3,39 – 3,01 (м, 6H), 3,04 – 2,80 (м, 1H), 2,51-2,49 (м, 1H), 2,10 – 1,90 (м, 1H), 1,60 (дт, J = 14,0, 7,0 Гц, 4H), 1,45 – 1,19 (м, 2H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
52	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N- (6-[[3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксохиназолин-5-ил]амино]гексил)бензамид	719,20	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,37 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 8,46 – 8,35 (м, 1H), 8,32 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 7,99 – 7,89 (м, 1H), 7,84 – 7,77 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,48 (т, J = 7,9 Гц, 3H), 7,28 – 7,19 (м, 1H), 6,93 – 6,81 (м, 2H), 6,63 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 9,4 Гц, 3H), 5,22 – 5,13 (м, 1H), 4,49 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,27 – 3,12 (м, 6H), 2,94 – 2,68 (м, 2H), 2,58 (д, J = 15,4 Гц, 4H), 2,23 – 2,02 (м, 1H), 1,73 – 1,48 (м, 4H), 1,38 (с, 4H)
53	(2R,4S)-1-((R)-2-(6-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензамидо)гексанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	877,25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,99 (с, 1H), 8,56 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,91 – 7,73 (м, 4H), 7,63 (с, 1H), 7,55 – 7,46 (м, 2H), 7,40 (к, J = 8,3 Гц, 4H), 7,29 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,00 – 6,83 (м, 2H), 6,80 – 6,63 (м, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,60 – 4,48 (м, 3H), 4,48 – 4,39 (м, 2H), 4,35 (с, 1H), 4,22 (дд, J = 15,9, 5,4 Гц, 1H), 3,74 – 3,57 (м, 2H), 3,36-3,18 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,27 (дт, J = 14,6, 7,5 Гц, 1H), 2,13 (дт, J = 14,2, 7,1 Гц, 1H), 2,03 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,60 – 1,43 (м, 4H), 1,28 (дт, J = 15,4, 7,7 Гц, 2H), 0,93 (с, 9H)
54	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N- [2-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-4-ил]амино]этокси)этокси]этил]бензамид	724,20	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,00 (с, 1H), 8,46 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,85 – 7,73 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,34 – 7,18 (м, 2H), 6,98 – 6,84 (м, 3H), 6,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,11 (дд, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,50 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,17 (к, J = 17,2 Гц, 2H), 3,75 – 3,46 (м, 8H), 3,42 (т, J = 5,7 Гц, 4H), 3,20 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,99 – 2,82 (м, 1H), 2,75 – 2,71 (м, 1H), 2,60 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 2,40 – 2,16 (м, 1H), 2,11 – 1,92 (м, 1H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
55	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этансульфонил)этил]бензамид	742,10	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,10 (с, 1H), 8,68 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,83 – 7,75 (м, 2H), 7,72 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 2H), 7,60 (дд, J = 8,5, 7,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 13,2, 7,4 Гц, 2H), 6,86 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,56 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,78 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,69 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,50-3,46 (м, 5H), 3,22 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,04 – 2,80 (м, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,17 – 1,8 (м, 1H)
56	(4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-(8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-4-ил]амино]октил)бензамид	720,20	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,01 (с, 1H), 8,58 – 8,21 (м, 1H), 8,05 – 7,88 (м, 1H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,36 – 7,12 (м, 2H), 7,01 – 6,77 (м, 3H), 6,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,51 (с, 2H), 5,55 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,18 (к, J = 17,2 Гц, 2H), 3,27 – 3,03 (м, 5H), 2,93 (ддд, J = 18,1, 13,5, 5,3 Гц, 1H), 2,78 – 2,56 (м, 2H), 2,40 – 2,19 (м, 1H), 2,13 – 1,94 (м, 1H), 1,55 (дт, J = 19,0, 6,7 Гц, 4H), 1,45 – 1,20 (м, 8H)
57	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(8-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]формамидо]октанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	905,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,98 (с, 1H), 8,56 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,90 – 7,78 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,45 – 7,35 (м, 4H), 7,27 – 7,21 (м, 1H), 6,92 – 6,84 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,12 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,65 – 4,08 (м, 7H), 3,81 – 3,58 (м, 2H), 3,28 – 3,16 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,20 – 2,30 (м, 1H), 2,15 (с, 2H), 1,95 – 1,87 (м, 1H), 1,58 – 1,41 (м, 4H), 1,33 – 1,18 (м, 6H), 0,93 (с, 9H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
58	N-[2-[(2-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]формамидо]этил](метил)амино]этил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамид	765,50	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,38 (с, 0,72H), 7,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,73 – 7,63 (м, 3H), 7,50 – 7,39 (м, 2H), 7,29 (дд, J = 8,6, 3,2 Гц, 4H), 7,00 – 6,87 (м, 2H), 5,11 (дд, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,72 – 4,50 (м, 2H), 4,47 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,56 (д, J = 5,5 Гц, 4H), 3,17 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,91 (д, J = 5,0 Гц, 4H), 2,84 – 2,61 (м, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,10 (д, J = 12,7 Гц, 1H)
59	(2R,4S)-1-[(2R)-2-[2-[2-(2-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]формамидо]этокси)этокси]ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	909,55	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,86 (с, 1H), 8,54 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,84 – 7,71 (м, 3H), 7,49 (к, J = 3,5 Гц, 3H), 7,36 (с, 3H), 7,28 (тд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,02 – 6,83 (м, 2H), 4,80 – 4,70 (м, 1H), 4,68 – 4,35 (м, 5H), 4,34 – 4,18 (м, 1H), 4,13 – 3,79 (м, 4H), 3,79 – 3,50 (м, 8H), 3,28 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,46 (д, J = 8,6 Гц, 3H), 2,25-2,15 (м, 1H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,02 (с, 9H)
60	(2R,4S)-1-[(2R)-2-(2-[2-(2-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]формамидо]этокси)этокси]этокси]ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	953,45	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,87 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 8,2, 2,5 Гц, 3H), 7,55 – 7,34 (м, 7H), 7,32 – 7,19 (м, 1H), 6,92 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 4,75 – 4,65 (м, 1H), 4,65 – 4,46 (м, 5H), 4,34 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,10 – 3,76 (м, 4H), 3,66 (ддт, J = 10,7, 8,5, 3,7 Гц, 10H), 3,61 – 3,41 (м, 2H), 3,27 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,24 (дд, J = 13,3, 7,5 Гц, 1H), 2,08 (ддд, J = 13,2, 9,2, 4,4 Гц, 1H), 1,04 (с, 9H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
61	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-[2-[(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]этил](метил)амино]этил]бензамид	707,40	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 7,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,57 – 7,44 (м, 2H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,93 (к, J = 7,3, 6,6 Гц, 3H), 5,01 (дд, J = 12,4, 5,4 Гц, 1H), 4,52 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,65 – 3,52 (м, 4H), 3,25 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,04 (д, J = 14,8 Гц, 4H), 2,84 – 2,61 (м, 5H), 2,06 (м, 1H)
64	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)-N-(8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]октил)бензамид	734,55	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 7,83 – 7,71 (м, 2H), 7,68 – 7,36 (м, 6H), 7,09 – 6,99 (м, 2H), 6,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,85 – 6,79 (м, 1H), 5,08 – 4,98 (м, 1H), 4,68 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,38 (т, J = 7,4 Гц, 3H), 3,19 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,89 – 2,64 (м, 3H), 2,14 – 2,02 (м, 1H), 1,72 – 1,58 (м, 4H), 1,55 – 1,28 (м, 9H)
105	(2S,4S)-1-((S)-2-(10-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензамидо)деканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	467,55 (M+2) ²⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,37 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,63 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 12,9, 8,5 Гц, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,46 – 7,32 (м, 4H), 7,24 (тд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,93 – 6,78 (м, 2H), 6,52 (с, 2H), 5,44 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,54 – 4,40 (м, 4H), 4,36 (дд, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 4,26 – 4,14 (м, 1H), 3,94 (дд, J = 10,1, 5,6 Гц, 1H), 3,44 (дд, J = 10,1, 5,3 Гц, 1H), 3,33 (с, 4H), 3,22 (п, J = 6,7 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,40 – 2,10 (м, 1H), 1,74 (дт, J = 12,4, 6,1 Гц, 1H), 1,49 (д, J = 11,1 Гц, 5H), 1,25 (с, 12H), 0,95 (с, 9H).
149	4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)-N-(2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)бензамид	718,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,35 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,40 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,99 – 7,91 (м, 1H), 7,81 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,70 (дд, J = 8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,35 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 7,23 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,93 – 6,83 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,09 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,43 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 3,30 (с, 4H), 3,20 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,94 – 2,81 (м, 1H), 2,62 (к, J = 4,9 Гц, 4H), 2,55 (т, J = 7,0 Гц, 4H), 2,08 – 1,96 (м, 1H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
161	4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)-N-(3-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)азетидин-3-ил)пропил)бензамид	704,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,37 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,43 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,61 - 7,48 (м, 4H), 7,27 - 7,20 (м, 1H), 7,09 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,89 - 6,85 (м, 2H), 6,76 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,52 (с, 2H), 5,04 (дд, J = 12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,48 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,30 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,80 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,30 - 3,20 (м, 2H), 3,19 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,90 - 2,80 (м, 2H), 2,78 - 2,70 (м, 2H), 2,06 - 1,92 (м, 1H), 1,70 - 1,59 (м, 2H), 1,58 - 1,49 (м, 2H).
162	14-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензамидо)-N-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-3,6,9,12-тетраоксатетрадеканамид	1019,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,30 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,60 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 8,00 - 7,90 (м, 1H), 7,81 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 5,9 Гц, 5H), 7,23 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 6,53 (д, J = 3,5 Гц, 2H), 5,16 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,61 - 4,31 (м, 6H), 4,25 (дд, J = 15,8, 5,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,67 (дд, J = 10,7, 3,9 Гц, 1H), 3,62 - 3,54 (м, 5H), 3,51 (дд, J = 8,8, 5,0 Гц, 10H), 3,39 (к, J = 8,1, 6,8 Гц, 2H), 3,20 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,06 (дд, J = 14,8, 6,0 Гц, 1H), 1,90 (ддд, J = 13,0, 8,8, 4,4 Гц, 1H), 0,94 (с, 9H).
167	(2S,4R)-1-((S)-1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)-21-(трет-бутил)-1,19-диоксо-5,8,11,14,17-пентаокса-2,20-диазадоксан-22-оил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	1041,6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,34 (с, 1H), 8,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,59 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 - 7,78 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 9,9 Гц, 5H), 7,24 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,88 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 6,59 (с, 2H), δ 5,15 (с, 1H), 4,56 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,53 - 4,24 (м, 5H), 4,23 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,67 (дд, J = 10,6, 3,8 Гц, 1H), 3,64 - 3,58 (м, 3H), 3,55 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 3,51 (м, 10H), 3,46 (м, 4H), 3,40 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,20 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,44 (с, 2H), 2,05 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 1,96-1,77 (м, 1H), 0,94 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
163	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензамидо)этокси)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	865,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,44 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,66 (с, 2H), 7,96 (дд, J = 31,3, 7,8 Гц, 3H), 7,74 – 7,39 (м, 8H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,58 (с, 2H), 5,24 (с, 1H), 4,69 – 4,23 (м, 6H), 4,07 (с, 2H), 3,70 (с, 4H), 3,53 (с, 1H), 3,26 (с, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,27 – 1,88 (м, 2H), 0,98 (с, 9H).
170	(2S,4R)-1-((10-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензамидо)деканоил)-L-валил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	919,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,36 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,48 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,93 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,80 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,39 (к, J = 8,3 Гц, 4H), 7,28–7,19 (м, 1H), 6,89 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,55 (с, 2H), 5,11 (с, 1H), 4,49 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,43–4,22 (м, 5H), 3,65 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 3,21 (дд, J = 16,1, 6,6 Гц, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,23–1,80 (м, 5H), 1,49 (м, 4H), 1,24 (с, 10H), 0,85 (дд, J = 17,5, 6,6 Гц, 6H).
171	(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензамидо)деканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	946,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,36 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,38 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,97 – 7,90 (м, 1H), 7,79 (дд, J = 9,1, 7,5 Гц, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,52 – 7,49 (м, 2H), 7,47 – 7,44 (м, 2H), 7,42 – 7,38 (м, 2H), 7,23 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,91 – 6,83 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,10 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,90 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 4,55 – 4,45 (м, 4H), 4,42 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,19 (т, J = 6,4 Гц, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,24 (дт, J = 14,7, 7,6 Гц, 1H), 2,09 (дт, J = 14,2, 7,1 Гц, 1H), 2,01 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 1,79 (ддд, J = 12,8, 8,5, 4,7 Гц, 1H), 1,48 (с, 4H), 1,42 – 1,37 (м, 3H), 1,36 – 1,25 (м, 10H), 0,92 (с, 9H).

Следующие соединения в таблице С2 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения соединения **21**.

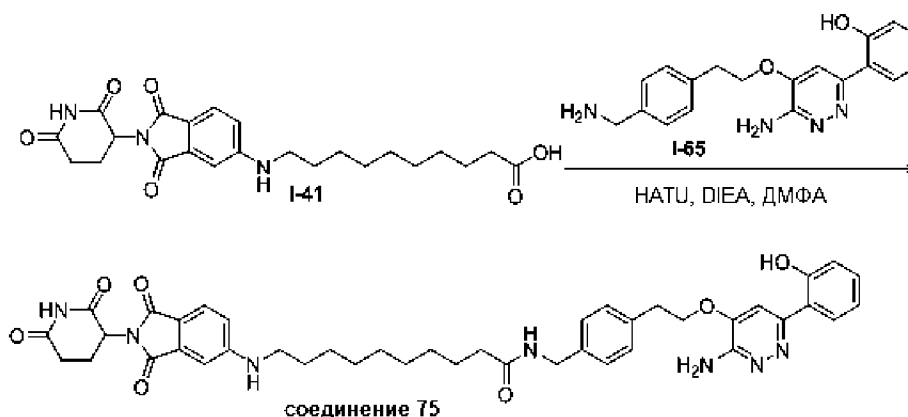
Таблица С2.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
6	15-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]оксиэтил)фенил]формамидо]-N-([4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил]фенил]метил)пентадеканамид	908,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,02 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,36 (дт, J = 21,6, 5,8 Гц, 2H), 7,91 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 – 7,74 (м, 2H), 7,74 – 7,65 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,48 (т, J = 5,3 Гц, 3H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 – 7,18 (м, 2H), 6,99 – 6,85 (м, 3H), 6,81 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,62 (с, 2H), 4,50 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,21 (д, J = 8,6 Гц, 5H), 2,11 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,49 (д, J = 8,0 Гц, 4H), 1,34 – 1,13 (м, 20H)
11	11-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]оксиэтил)фенил]формамидо]-N-([4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил]фенил]метил)ундеканамид	852,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,36 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 8,36 (дт, J = 24,0, 6,1 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,57 – 7,42 (м, 3H), 7,34 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,00 – 6,75 (м, 4H), 6,53 (с, 2H), 4,49 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,22 (дк, J = 13,1, 7,0, 6,3 Гц, 3H), 2,11 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,63 – 1,25 (м, 18H).
12	10-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]оксиэтил)фенил]формамидо]-N-([4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил]фенил]метил)деканамид	838,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (шс, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,39 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 8,33 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,49 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,96–6,84 (м, 2H), 6,81 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,52 (с, 2H), 4,49 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 3,26–3,18 (м, 4H), 2,11 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,53–1,47 (м, 4H), 1,36–1,15 (м, 12H)
13	7-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]оксиэтил)фенил]формамидо]-N-([4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил]фенил]метил)гептанамид	796,75	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,26 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 10,00 (с, 1H), 8,42 – 8,33 (м, 2H), 7,92 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,77 (м, 2H), 7,74 – 7,67 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,54 – 7,45 (м, 3H), 7,38 – 7,32 (м, 2H), 7,30 – 7,19 (м, 2H), 6,99 – 6,78 (м, 4H), 6,62 (с, 1H), 4,50 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,28 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,21 (к, J = 6,4 Гц, 5H), 2,13 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,50 (с, 4H), 1,40 – 1,18 (м, 4H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
14	6-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]оксиэтил)фенил]формамидо]-N-([4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил]фенил]метил)гексанамид	782,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,40 (шс, 1H), 11,03 (с, 1H), 8,40 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 8,34 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,52 – 7,44 (м, 3H), 7,34 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,23 (дд, J = 18,4, 7,4 Гц, 2H), 6,97 – 6,78 (м, 4H), 6,52 (с, 2H), 4,49 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,28 – 3,16 (м, 5H), 2,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,58 – 1,47 (м, 4H), 1,32 – 1,22 (м, 2H)
15	4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)оксиэтил)-N-(5-((4-(N-(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил)бензил)амино)-5-оксопентил)бензамид	768,35	¹ H ЯМР (300 МГц, nДМСО-d ₆) δ 14,0 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 10,00 (с, 1H), 8,39 (дт, J = 17,5, 5,7 Гц, 2H), 7,89 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,78 (м, 2H), 7,70 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,55 – 7,44 (м, 3H), 7,35 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,31 – 7,20 (м, 2H), 6,92 (дт, J = 11,9, 7,7 Гц, 3H), 6,81 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,51 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,28 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,22 (к, J = 6,7 Гц, 5H), 2,17 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,54 (т, J = 6,7 Гц, 4H)
16	4-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]оксиэтил)фенил]формамидо]-N-([4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил]фенил]метил)бутанамид	754,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,00 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 10,00 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,42 (дт, J = 12,0, 5,8 Гц, 2H), 7,91 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,77 (м, 2H), 7,70 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,54 – 7,44 (м, 3H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,32 – 7,18 (м, 2H), 7,02 – 6,85 (м, 3H), 6,82 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,50 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,29 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,23 (дт, J = 12,9, 6,3 Гц, 5H), 2,20 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,77 (к, J = 7,3 Гц, 2H)
17	3-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]оксиэтил)фенил]формамидо]-N-([4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил]фенил]метил)пропанамид	740,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,59 – 8,42 (м, 2H), 7,95 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,81 – 7,75 (м, 2H), 7,69 – 7,60 (м, 3H), 7,50 – 7,44 (м, 3H), 7,39 – 7,30 (м, 2H), 7,28 – 7,19 (м, 2H), 7,00 – 6,74 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 4,49 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,30 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,55 – 3,45 (м, 2H), 3,19 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,59 – 2,41 (м, 3H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
22	12-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]оксиэтил)фенил]формамидо]-N-((4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил]фенил)метил)додеканамид	866,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,03 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 10,00 (с, 1H), 8,36 (дт, J = 17,0, 5,8 Гц, 2H), 7,80 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,71 – 7,61 (м, 4H), 7,54 – 7,28 (м, 6H), 7,24 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,03 – 6,69 (м, 4H), 4,56 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,22 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 2,11 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,49 (с, 4H), 1,27 (д, J = 7,2 Гц, 4H), 1,23 (с, 10H)
23	9-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]оксиэтил)фенил]формамидо]-N-((4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил]фенил)метил)нонанамид	824,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,03 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,37 (д, J = 19,9 Гц, 2H), 8,18 – 7,57 (м, 7H), 7,56 – 7,11 (м, 7H), 6,86 (дт, J = 23,3, 8,5 Гц, 4H), 6,54 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,27 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,28 – 3,04 (м, 4H), 2,12 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,50 (с, 4H), 1,26 (с, 8H)
25	8-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]оксиэтил)фенил]формамидо]-N-((4-[(3-хлор-1H-индол-7-ил)сульфамоил]фенил)метил)октанамид	810,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,02 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,36 (дт, J = 24,0, 5,8 Гц, 2H), 7,91 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,56 – 7,45 (м, 3H), 7,35 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,29 – 7,13 (м, 2H), 6,92 (дт, J = 21,8, 8,1 Гц, 3H), 6,82 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,63 (с, 2H), 4,50 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,22 (дт, J = 17,1, 6,6 Гц, 4H), 2,12 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,50 (п, J = 7,3 Гц, 4H), 1,26 (дк, J = 16,5, 7,6, 7,1 Гц, 7H)

Пример 4. Получение N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-10-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)деканамид (соединение 75)



- К раствору 10-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)декановой кислоты (**I-41**, 25,00 мг, 0,056 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1 мл) по частям добавляли HATU (25,72 мг, 0,067 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (21,81 мг, 0,169 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. К полученной выше смеси по частям добавляли 2-(6-амино-5-(4-(аминометил)фенэтоксипиридазин-3-ил)фенол (**I-65**, 18,96 мг, 0,056 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали еще час, затем гасили водой (3 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 3 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 75** (14,6 мг, 34,00 %) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,76 (дд, *J* = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,34 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,31 – 7,18 (м, 3H), 6,99 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,97 – 6,79 (м, 3H), 5,05 (дд, *J* = 12,7, 5,5 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,47 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,76 (дт, *J* = 8,4, 3,8 Гц, 2H), 3,20 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,91 – 2,77 (м, 2H), 2,64 (дд, *J* = 12,3, 6,8 Гц, 1H), 2,23 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,06 (к, *J* = 6,7, 5,9 Гц, 1H), 1,58 (д, *J* = 34,6 Гц, 2H), 1,30 (д, *J* = 2,7 Гц, 10H). ЖХМС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺ = 762,55.

Следующие соединения в таблице D1 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 75**.

Таблица D1.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
7	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-2-[(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамидо)метил]циклопропан-1-карбоксамид	748,25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,40 (с, 1H), 11,14 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,36 – 7,30 (м, 2H), 7,27 – 7,17 (м, 3H), 6,87 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 6,53 (д, J = 15,3 Гц, 2H), 5,12 (дд, J = 13,3, 5,4 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,42 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,26 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,10 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,87 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 2,69 – 2,66 (м, 1H), 2,61 (с, 2H), 2,33 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 2,02 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,73 (к, J = 7,6 Гц, 1H), 1,40 – 1,34 (м, 1H), 0,94 – 0,85 (м, 2H)
19	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-1-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)пиперидин-4-карбоксамид	747,95	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,13 (с, 1H), 8,32 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,00 – 7,90 (м, 1H), 7,85 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 7,5 Гц, 3H), 7,29 – 7,14 (м, 3H), 6,93 – 6,81 (м, 2H), 6,52 (с, 2H), 5,13 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,24 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 4H), 2,88 (д, J = 13,4 Гц, 2H), 2,62-2,54 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,13 – 1,92 (м, 2H), 1,70-1,55 (м, 4H)
27	N'-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамойл]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]гександиамид	879	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,49 – 7,37 (м, 5H), 7,35 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,26 (дд, J = 7,6, 5,9 Гц, 3H), 6,97 – 6,86 (м, 2H), 4,64 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,61 – 4,54 (м, 1H), 4,54 – 4,44 (м, 4H), 4,36 (д, J = 15,7 Гц, 3H), 3,92 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 3,80 (дд, J = 11,0, 3,9 Гц, 1H), 3,26 – 3,15 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,37 – 2,15 (м, 5H), 2,15 – 1,99 (м, 1H), 1,65 (д, J = 4,0 Гц, 4H), 1,04 (с, 9H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
28	N'-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-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]ундекандиамид	947,3	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 7,79 – 7,74 (м, 1H), 7,50 – 7,39 (м, 5H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,31 – 7,19 (м, 3H), 6,96 – 6,87 (м, 2H), 4,66 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 4,62 – 4,55 (м, 2H), 4,50 (к, J = 6,7 Гц, 3H), 4,33 (с, 3H), 3,91 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 3,81 (дд, J = 11,1, 4,1 Гц, 1H), 3,21 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,49 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 2,25 (дт, J = 23,9, 7,7 Гц, 6H), 2,16 – 2,02 (м, 1H), 1,61 (с, 4H), 1,32 (д, J = 11,0 Гц, 13H), 1,05 (д, J = 3,3 Гц, 9H)
29	N'-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-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]сукцинамид	849,2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,52 – 7,38 (м, 5H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,31 – 7,20 (м, 3H), 6,92 (дтд, J = 8,4, 3,7, 1,3 Гц, 2H), 4,68 – 4,54 (м, 2H), 4,54 – 4,43 (м, 4H), 4,34 (с, 3H), 3,89 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,79 (дд, J = 11,0, 3,9 Гц, 1H), 3,21 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,71 – 2,58 (м, 4H), 2,58 – 2,50 (м, 3H), 2,25 – 2,14 (м, 1H), 2,07 (ддд, J = 13,3, 9,1, 4,5 Гц, 1H), 1,04 (с, 9H)
30	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N15-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)пентадекандиамид	905,55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,37 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,55 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,25 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,84 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 – 7,31 (м, 6H), 7,28 – 7,16 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,49 (с, 2H), 5,12 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,47 – 4,38 (м, 4H), 4,35 (с, 1H), 4,22 (дд, J = 11,8, 5,7 Гц, 3H), 3,66 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,25 (дт, J = 14,8, 7,5 Гц, 1H), 2,11 (к, J = 6,7, 6,1 Гц, 3H), 2,03 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H), 1,49-1,43 (м, 4H), 1,25-1,20 (м, 4H), 0,94 (с, 9H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
31	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N13-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)тридекандиамид	975,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,34 (шс, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,58 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,23 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,97 – 7,79 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,47 – 7,31 (м, 6H), 7,28 – 7,15 (м, 3H), 6,92 – 6,83 (м, 2H), 6,52 (с, 2H), 5,12 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,43 (тд, J = 7,1, 4,5 Гц, 4H), 4,35 (с, 1H), 4,22 (к, J = 5,0 Гц, 3H), 3,72 – 3,60 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,26 (дт, J = 14,8, 7,7 Гц, 1H), 2,15 – 1,99 (м, 4H), 1,91 (ддд, J = 12,9, 8,6, 4,6 Гц, 1H), 1,52-1,40 (м, 4H), 1,28-1,08 (м, 14H), 0,94 (с, 9H)
32	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N17-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)гептадекандиамид		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,36 (шс, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,58 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,28 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,98 – 7,79 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,47 – 7,31 (м, 6H), 7,28 – 7,12 (м, 3H), 6,92 – 6,83 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,12 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,49 – 4,39 (м, 4H), 4,35 (с, 1H), 4,22 (к, J = 5,4, 4,8 Гц, 3H), 3,72 – 3,60 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,26 (дт, J = 14,9, 7,7 Гц, 1H), 2,15 – 1,99 (м, 3H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,54-1,40 (м, 4H), 1,23-1,03 (м, 22H), 0,94 (с, 9H)
33	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]-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]нонандиамид	919,4	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,87 (с, 1H), 7,76 (дд, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,53 – 7,37 (м, 5H), 7,38 – 7,30 (м, 2H), 7,30 – 7,18 (м, 3H), 6,99 – 6,87 (м, 2H), 4,69 – 4,54 (м, 6H), 4,39 (с, 1H), 4,33 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 3,98 – 3,74 (м, 2H), 3,21 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,39 – 2,16 (м, 5H), 2,18 – 2,00 (м, 1H), 1,74 – 1,52 (м, 4H), 1,49 – 1,28 (с, 6H), 1,04 (с, 9H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
34	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-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]пентандиамид	863,3	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,87 (с, 1H), 7,75 (дд, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,49 – 7,34 (м, 5H), 7,38 – 7,30 (м, 2H), 7,30 – 7,18 (м, 3H), 6,98 – 6,85 (м, 2H), 4,66 – 4,55 (м, 2H), 4,54 – 4,41 (м, 6H), 4,41 – 4,28 (м, 3H), 3,93 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 3,81 (дд, J = 11,0, 3,9 Гц, 1H), 3,24 – 3,12 (м, 2H), 2,50 – 2,42 (м, 3H), 2,38 – 2,17 (м, 5H), 2,18 – 2,00 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,03 (с, 9H)
35	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N15-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)пентадекандиамид	1003,65	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,98 (с, 1H), 8,55 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,30 – 8,20 (м, 1H), 7,94 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,47 – 7,30 (м, 6H), 7,28 – 7,15 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 6,49 (с, 2H), 5,11 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,43 (тд, J = 7,2, 3,0 Гц, 4H), 4,35 (с, 1H), 4,22 (к, J = 5,4, 5,0 Гц, 3H), 3,77 – 3,57 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,26 (дт, J = 14,7, 7,6 Гц, 1H), 2,11 (т, J = 7,3 Гц, 4H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,60-1,48 (м, 4H), 1,23-1,03 (м, 18H), 0,94 (с, 9H)
36	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-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]тетрадекандиамид	989,4	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,87 (с, 1H), 7,76 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,52 – 7,39 (м, 5H), 7,35 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,99 – 6,85 (м, 2H), 4,69 – 4,61 (м, 1H), 4,59 (тд, J = 7,5, 3,0 Гц, 2H), 4,55 – 4,43 (м, 7H), 4,36 (д, J = 17,8 Гц, 3H), 3,92 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,81 (дд, J = 11,0, 3,9 Гц, 1H), 3,21 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,35 – 2,16 (м, 4H), 2,09 (ддд, J = 18,3, 9,3, 4,8 Гц, 1H), 1,70 – 1,51 (м, 4H), 1,41 – 1,18 (м, 16H), 1,05 (с, 9H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
37	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]-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]додекандиамид	960,4	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 7,75 (дд, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,45 (дт, J = 12,4, 8,2 Гц, 5H), 7,35 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,28 (тд, J = 7,9, 1,9 Гц, 3H), 7,00 – 6,87 (м, 2H), 4,65 (д, J = 3,3 Гц, 3H), 4,63 – 4,56 (м, 3H), 4,36 (д, J = 18,9 Гц, 3H), 3,92 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,81 (дд, J = 11,0, 3,9 Гц, 1H), 3,22 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,43 – 2,18 (м, 5H), 2,14 - 2,05 (м, 1H), 1,62 (д, J = 10,7 Гц, 4H), 1,42 – 1,23 (м, 12H), 1,05 (с, 9H)
38	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]карбамоил)метокси]этокси]ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	953,3	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,87 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,50 – 7,38 (м, 4H), 7,38 – 7,30 (м, 3H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,02 – 6,92 (м, 2H), 4,70 (с, 1H), 4,62 – 4,46 (м, 5H), 4,42 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 4,39 – 4,29 (м, 1H), 4,12 – 3,96 (м, 2H), 3,96 – 3,88 (м, 1H), 3,88 – 3,53 (м, 9H), 3,37 (с, 2H), 3,22 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,22 (дд, J = 13,2, 7,7 Гц, 1H), 2,15 – 2,03 (м, 1H), 1,03 (с, 9H)
39	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]-N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-3,6,9,12-тетраоксатетрадекандиамид	997,5	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,86 (с, 1H), 7,70 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,52 – 7,21 (м, 10H), 7,03 – 6,92 (м, 2H), 4,70 (с, 1H), 4,62 – 4,47 (м, 6H), 4,40 – 4,30 (м, 3H), 4,03 (с, 2H), 3,97 (д, J = 10,5 Гц, 2H), 3,88 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,80 (дд, J = 11,0, 3,8 Гц, 1H), 3,71 – 3,52 (м, 11H), 3,22 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,28 – 2,20 (м, 1H), 2,17 – 2,03 (м, 1H), 1,03 (с, 9H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
40	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N16-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)гексадекандиамид	1017,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,99 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 12,5, 6,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 – 7,29 (м, 6H), 7,23 – 7,19 (м, 3H), 6,88 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,15 – 5,10 (м, 1H), 4,55 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,49 – 4,32 (м, 4H), 4,27 – 4,17 (м, 3H), 3,66 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,25 (дд, J = 14,4, 7,0 Гц, 1H), 2,15 – 1,99 (м, 4H), 1,96 – 1,80 (м, 1H), 1,53 – 1,43 (м, 4H), 1,40 – 1,00 (м, 22H), 0,94 (с, 9H)
62	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамид	651,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,33 (шс, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,51 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,50 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,46 – 7,32 (м, 3H), 7,31 – 7,17 (м, 3H), 6,88 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 6,59 (шс, 2H), 5,12 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,45 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,38 – 4,23 (м, 2H), 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,90 (ддд, J = 17,2, 13,9, 5,4 Гц, 1H), 2,80 – 2,50 (м, 2H), 2,12 – 1,94 (м, 1H)
63	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-6-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]гексанамид	707,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (шс, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,30 (к, J = 6,2 Гц, 1H), 8,01 – 7,90 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,28 – 7,16 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,51 (шс, 2H), 5,08 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,32 – 4,08 (м, 4H), 3,11 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,88 (ддд, J = 17,2, 13,9, 5,4 Гц, 1H), 2,79 – 2,57 (м, 2H), 2,17 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,12 – 1,93 (м, 1H), 1,77 (п, J = 6,7 Гц, 2H), 1,61 (п, J = 7,2 Гц, 2H), 1,46 (к, J = 8,1 Гц, 2H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
65	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-4-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]бутанамид	679,50	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,37 (шс, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,37 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,00 – 7,87 (м, 1H), 7,81 (дд, J = 8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,30 – 7,13 (м, 3H), 6,97 – 6,80 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,26 (м, 4H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,88 (ддд, J = 17,3, 14,0, 5,5 Гц, 1H), 2,51 (м, 2H), 2,37 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,03 (к, J = 6,9 Гц, 3H).
66	4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]-N-[2-[2-(2-[[3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метил-4-оксохиназолин-5-ил]амино]этокси)этокси]этил]бензамид	776,30	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 7,62 – 7,51 (м, 3H), 7,45 (ддд, J = 9,0, 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,06 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,04 (дд, J = 12,3, 5,4 Гц, 1H), 4,62 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,22 (дт, J = 13,8, 6,9 Гц, 4H), 2,98 – 2,64 (м, 3H), 2,23 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,09 (ддд, J = 11,4, 5,9, 3,2 Гц, 1H), 1,65 (к, J = 7,2 Гц, 3H), 1,33 (м, 16H)
67	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентанамид	693,45	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 7,85 – 7,61 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,41 (дд, J = 7,9, 6,2 Гц, 2H), 7,30 (к, J = 8,2 Гц, 5H), 6,95 (ддд, J = 8,3, 3,7, 1,9 Гц, 2H), 5,08 (дд, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,51 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,23 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,21 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,96 – 2,55 (м, 3H), 2,49 – 2,30 (м, 2H), 2,09 (дтд, J = 11,6, 4,8, 4,0, 2,0 Гц, 1H), 1,89 (дт, J = 6,3, 3,4 Гц, 4H)
68	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]октанамид	721,35	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 7,72 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,42 – 7,23 (м, 7H), 6,93 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 5,08 (дд, J = 12,3, 5,4 Гц, 1H), 4,51 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,35 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 4,14 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,20 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,92 – 2,63 (м, 3H), 2,26 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,16 – 2,00 (м, 1H), 1,73 (дк, J = 34,5, 7,3 Гц, 4H), 1,60 – 1,31 (м, 4H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
69	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]октанамид	735,30	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 7,70 (дд, J = 15,6, 7,7 Гц, 2H), 7,37 (дт, J = 12,6, 5,1 Гц, 4H), 7,32 – 7,21 (м, 4H), 6,90 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 5,09 (дд, J = 12,2, 5,5 Гц, 1H), 4,47 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 4,14 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,19 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,78 (ддд, J = 20,0, 15,3, 10,6 Гц, 3H), 2,25 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,13 (с, 1H), 1,73 (дт, J = 40,8, 7,4 Гц, 4H), 1,44 (д, J = 37,9 Гц, 6H)
70	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]этокси)этокси]пропанамид	752,45	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 7,75 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,36 – 7,12 (м, 5H), 7,00 – 6,83 (м, 3H), 6,77 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,06 – 4,98 (м, 1H), 4,44 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,78 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,66 – 3,56 (д, J = 2,6 Гц, 6H), 3,30 – 3,26 (м, 2H), 3,16 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,91 – 2,58 (м, 3H), 2,50 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,18 – 1,91 (м, 1H)
71	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-9-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]нонанамид	748,50	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 7,64 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,57 – 7,48 (м, 2H), 7,42 – 7,30 (м, 4H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,02-6,99 (м, 4H), 5,04 (дд, J = 12,3, 5,4 Гц, 1H), 4,56 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,30 – 3,16 (м, 4H), 2,95 – 2,60 (м, 3H), 2,23 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,71-1,54 (м, 4H), 1,58-1,30 (м, 8H).
72	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-11-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]ундеканамид	776,55	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 7,65 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,59 – 7,47 (м, 2H), 7,41 – 7,31 (м, 3H), 7,30-7,21 (м, 2H), 7,09 – 6,89 (м, 4H), 5,05 (дд, J = 12,3, 5,5 Гц, 1H), 4,56 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,24 (дд, J = 13,9, 7,3 Гц, 4H), 2,93 – 2,44 (м, 3H), 2,22 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,15 – 2,00 (м, 1H), 1,64 (к, J = 7,2 Гц, 4H), 1,28-1,50 (м, 12H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
73	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-9-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)нонанамида	748,50	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 7,78 – 7,45 (м, 5H), 7,43 – 7,15 (м, 5H), 7,08 – 6,89 (м, 3H), 7,09-6,89 (м, 1H), 5,04 (дд, J = 12,3, 5,4 Гц, 1H), 4,56 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,21 (к, J = 7,3 Гц, 3H), 2,97 – 2,59 (м, 4H), 2,24 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,11 (с, 1H), 1,78-1,54 (м, 4H), 1,50-1,28 (м, 8H)
74	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-3-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)пропанамида	752,15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,67 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57 (дд, J = 8,6, 7,1 Гц, 1H), 7,40 – 7,27 (м, 3H), 7,19 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,06 – 6,91 (м, 3H), 5,04 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,61-3,41 (м, 9H), 3,12 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,95 – 2,80 (м, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,63 – 2,53 (м, 2H), 2,36 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,01-1,95 (м, 1H)
106	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-4-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)бутанамида	678,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,35 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,93 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,79 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,21 (дк, J = 6,3, 3,5, 2,4 Гц, 4H), 6,98 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,52 (с, 2H), 5,83 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,24 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,25 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,75 – 2,59 (м, 2H), 2,25 (т, J = 6,9 Гц, 4H), 1,90 – 1,79 (м, 2H).
111	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-3-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)пропанамида	664,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,45 (с, 1H), 11,25 (с, 1H), 8,53 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,38 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,28 (дд, J = 9,9, 7,8 Гц, 4H), 7,10 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,57 (с, 2H), 6,01 – 5,89 (м, 1H), 4,49 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,33 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,59 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,18 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,00 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 2,82 – 2,68 (м, 3H), 2,35 (с, 2H).

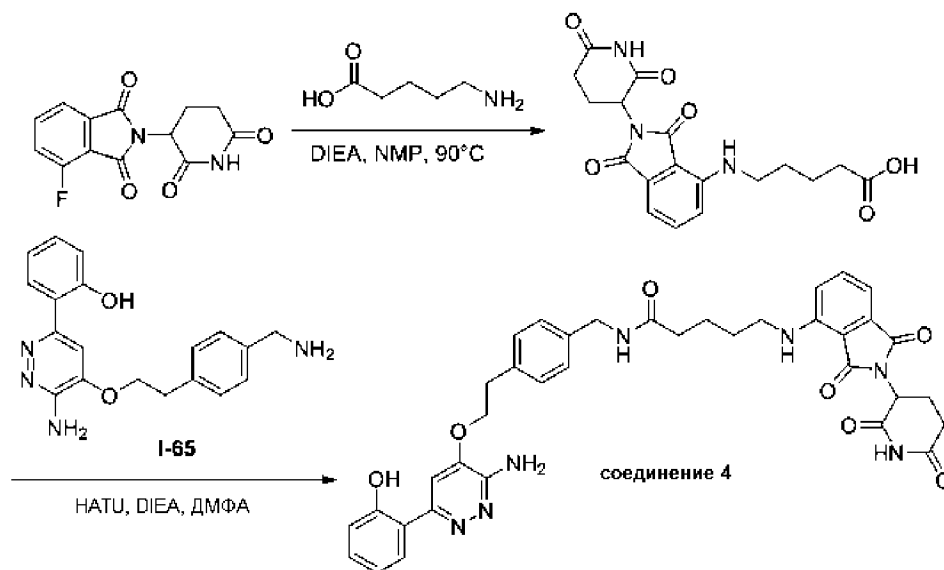
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
125	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-6-ил)амино)пентанамид	692,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,32 (м, 2H), 8,04 – 7,80 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,41 – 7,14 (м, 7H), 7,04 (с, 1H), 6,92- 6,87 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,85 (дд, J = 12,1, 5,4 Гц, 1H), 4,46-4,42 (м, 2H), 4,30-4,24 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 2H), 3,05- 2,96 (м, 2H), 2,77 – 2,57 (м, 2H), 2,26 – 2,13 (м, 3H), 1,73 – 1,55 (м, 4H).
154	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)пентанамид	691,8	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,43 – 8,24 (м, 2H), 7,94 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,61 – 7,52 (м, 2H), 7,33 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,28 – 7,17 (м, 3H), 7,13 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,91 – 6,81 (м, 3H), 6,50 (с, 2H), 5,03 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,42 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,24 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,21 – 3,14 (м, 2H), 3,14 – 3,07 (м, 2H), 2,90 – 2,80 (м, 1H), 2,62 – 2,53 (м, 2H), 2,18 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,04 – 1,93 (м, 1H), 1,69 – 1,52 (м, 4H).
155	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)пентанамид	678,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,37 (с, 1H), 10,97 (с, 1H), 8,30 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,40 – 7,28 (м, 3H), 7,26 – 7,15 (м, 3H), 6,91 – 6,81 (м, 2H), 6,65 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,59 (дд, J = 7,0, 5,0 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 4,97 (дд, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,37 – 4,11 (м, 4H), 3,20 (к, J = 6,3 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,88 (ддд, J = 18,2, 12,7, 5,2 Гц, 1H), 2,70 – 2,54 (м, 1H), 2,42 – 2,29 (м, 1H), 2,18 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,06 – 1,86 (м, 1H), 1,71 – 1,48 (м, 4H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
152	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пентанамид	679,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 10,97 (с, 1H), 8,42 – 8,22 (м, 1H), 7,94 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,26 – 7,17 (м, 3H), 7,10 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,91 – 6,82 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 4,98 (дд, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,52 – 4,31 (м, 3H), 4,30 – 4,17 (м, 3H), 4,09 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,87 (ддд, J = 17,3, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,72 – 2,54 (м, 1H), 2,43 – 2,30 (м, 1H), 2,29 – 2,17 (м, 2H), 1,96 (дтд, J = 11,7, 6,6, 5,9, 3,3 Гц, 1H), 1,81 – 1,63 (м, 4H).
143	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперазин-1-ил)ацетамид	719,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,37 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,33 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 – 7,31 (м, 4H), 7,27 – 7,19 (м, 3H), 6,91 – 6,82 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,09 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,30 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,32 (с, 4H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,06 (с, 2H), 2,94 – 2,80 (м, 1H), 2,65 (с, 4H), 2,59 (д, J = 16,5 Гц, 2H), 2,07 – 1,97 (м, 1H).
164	(2S,4R)-1-((S)-1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)фенил)-12-(трет-бутил)-3,10-диоксо-5,8-диокса-2,11-дiazатридекан-13-оил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	908,8	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,27 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 17,1 Гц, 6H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 3H), 6,86 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,18 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,58 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,40 (дд, J = 19,0, 11,7 Гц, 3H), 4,27 (д, J = 5,9 Гц, 5H), 3,96 (д, J = 5,0 Гц, 4H), 3,64 (с, 6H), 3,11 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,05 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 1,92 (с, 1H), 0,92 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
168	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N17-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекандиа мид	1063,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,59 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,20 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,47 – 7,35 (м, 5H), 7,34 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,27 – 7,18 (м, 3H), 6,91 – 6,82 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,16 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,48 – 4,34 (м, 5H), 4,30 – 4,20 (м, 3H), 3,94 (д, J = 10,6 Гц, 4H), 3,65 – 3,58 (м, 2H), 3,56 – 3,52 (м, 4H), 3,51 – 3,49 (м, 4H), 3,48 – 3,46 (м, 2H), 3,45 – 3,34 (м, 6H), 3,11 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,05 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 1,90 (ддд, J = 13,0, 8,8, 4,4 Гц, 1H), 0,94 (с, 9H).
165	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-2-оксоэтокси)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	865,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,45 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,66 (к, J = 6,2 Гц, 2H), 7,95 (дд, J = 39,7, 8,6 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 51,4 Гц, 2H), 7,47 (с, 3H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 6,93 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 6,58 (с, 2H), 5,24 (с, 1H), 4,71 – 4,22 (м, 9H), 4,13 (д, J = 9,9 Гц, 4H), 3,70 (т, J = 10,2 Гц, 2H), 3,18 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,19 – 1,92 (м, 2H), 1,02 (с, 9H).
169	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N15-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентадекандиа мид	989,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,39 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,48 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,25 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 7,98 – 7,84 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,45 – 7,29 (м, 6H), 7,28 – 7,14 (м, 3H), 6,86 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,11 (с, 1H), 4,46 – 4,25 (м, 7H), 4,22 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,65 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,10 (т, J = 7,3 Гц, 5H), 1,99 – 1,61 (м, 2H), 1,49 (с, 4H), 1,22 (с, 18H), 0,85 (дд, J = 17,9, 6,7 Гц, 6H).

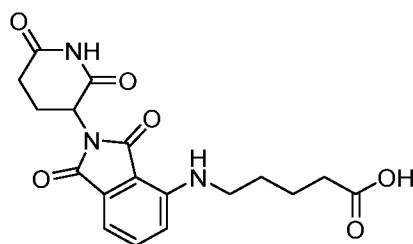
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
172	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N17-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)гептадекандиамид	1045,6	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,31 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,45 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,33 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,46 (дт, J = 17,8, 8,4 Гц, 6H), 7,37 – 7,22 (м, 3H), 6,95 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 6,67 (с, 2H), 5,17 (с, 1H), 4,99 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 4,64 – 4,43 (м, 4H), 4,38 – 4,26 (м, 3H), 3,68 (д, J = 3,5 Гц, 2H), 3,19 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,32 (дт, J = 14,4, 7,4 Гц, 1H), 2,24 – 2,01 (м, 3H), 1,86 (ддд, J = 12,9, 8,5, 4,6 Гц, 1H), 1,63 – 1,49 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,30 (с, 23H), 1,00 (с, 9H).
173	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N17-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)гептадекандиамид	1017,6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,48 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,26 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,44 – 7,26 (м, 7H), 7,19 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,99 – 6,86 (м, 3H), 5,11 (с, 1H), 4,47 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,43 – 4,25 (м, 5H), 4,22 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,73 – 3,54 (м, 2H), 3,13 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,25 – 2,00 (м, 5H), 1,97 – 1,83 (м, 2H), 1,49 (т, J = 8,1 Гц, 4H), 1,22 (д, J = 2,7 Гц, 22H), 0,85 (дд, J = 18,0, 6,6 Гц, 6H).

Пример 5. Получение N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]-5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]пентанамида (соединение 4)



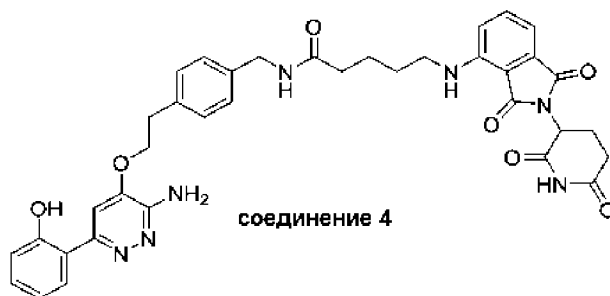
5

Стадия 1: Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пентановой кислоты



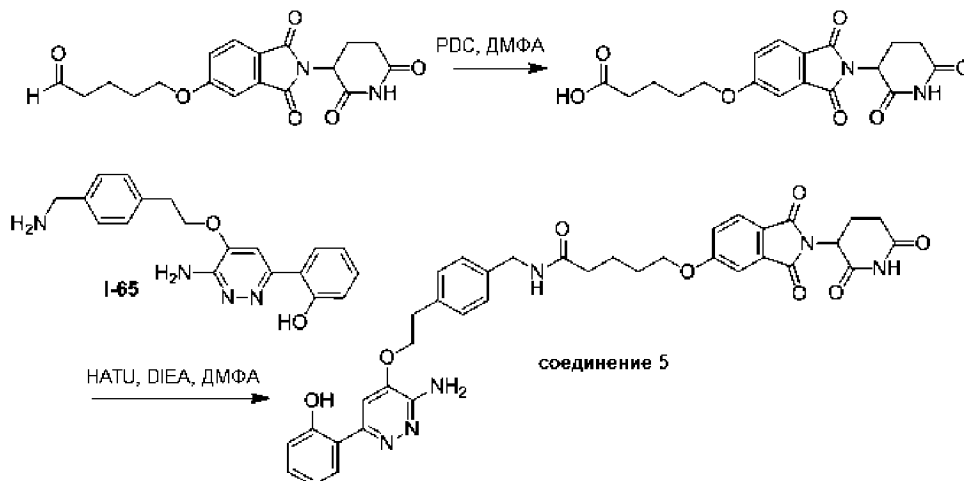
К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-диона (300,00 мг, 1,086 ммоль, 1 экв.) и 5-аминовалериановой кислоты (152,68 мг, 1,303 ммоль, 1,20 экв.) в NMP (1,00 мл) добавляли DIEA (701,84 мг, 5,430 ммоль, 5,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 90 °C в атмосфере сухого азота. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и затем очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пентановой кислоты (87 мг, 20,60%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 373.

Стадия 2: Получение N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]-5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]пентанамида (соединение 4)

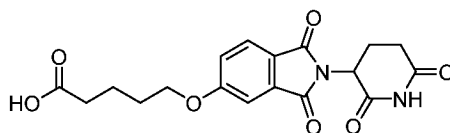


- 5 К перемешиваемому раствору 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил)амино)пентановой кислоты (50,00 мг, 0,134 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(6-амино-5-[2-[4-(аминометил)фенил]этокси]пиридазин-3-ил)фенола (**I-65**, 54,06 мг, 0,161 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (2,00 мл) добавляли DIEA (86,54 мг, 0,670 ммоль, 5,00 экв.) и HATU (101,84 мг, 0,268 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Разбавляли полученную смесь водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 4** (13,2 мг, 14,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,29 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,32 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,48 (м, 2H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 – 7,16 (м, 3H), 7,09 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,87 (тд, J = 8,0, 7,3, 1,6 Гц, 2H), 6,63 – 6,48 (м, 3H), 5,05 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,24 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,31 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,94 – 2,80 (м, 1H), 2,63 – 2,53 (м, 2H), 2,18 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,02 (ддк, J = 10,0, 5,5, 2,7 Гц, 1H), 1,67 – 1,48 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 692,30.

Пример 6. Получение N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил)окси)пентанамида (соединение 5)



Стадия 1: Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты



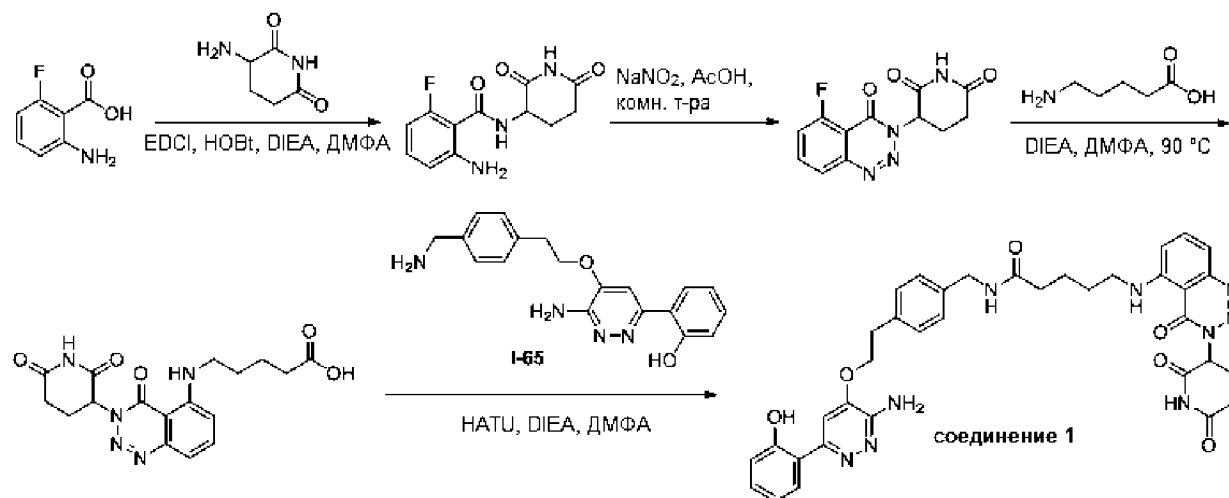
К раствору 5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]пентанала (40,00 мг, 0,112 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,00 мл) по частям добавляли PDC (83,99 мг, 0,223 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты (30 мг, 66,55%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 375$.

Стадия 2: Получение N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пентанамида (**соединение 5**)



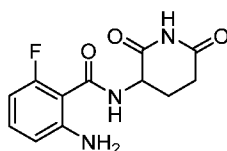
К перемешиваемой смеси 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты (30,00 мг, 0,080 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(6-амино-5-[2-[4-(аминометил)фенил]этокси]пиридазин-3-ил)фенола (**I-65**, 29,65 мг, 0,088 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (1,00 мл) по каплям добавляли HATU (45,71 мг, 0,120 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (41,43 мг, 0,321 ммоль, 4,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 5** (6,6 мг, 11,69%) в виде грязновато-белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,12 (с, 1H), 8,33 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,42 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J = 8,3, 2,5$ Гц, 3H), 7,22 (т, $J = 7,8$ Гц, 3H), 6,87 (т, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,12 (дд, $J = 12,9, 5,4$ Гц, 1H), 4,43 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 4,24 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,18 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,12 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,87 (д, $J = 12,3$ Гц, 1H), 2,60 (д, $J = 17,8$ Гц, 2H), 2,22 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,12 – 1,97 (м, 1H), 1,72 – 1,63 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 693,20$.

Пример 7. Получение N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)пентанамида (соединение 1)



5

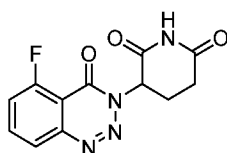
Стадия 1: Получение 2-амино-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторбензамида



К перемешиваемой смеси 2-амино-6-фторбензойной кислоты (1,00 г, 6,446 ммоль, 1,00 экв.), 3-аминопиперидин-2,6-диона (908,57 мг, 7,091 ммоль, 1,10 экв.), HOBT (958,15 мг, 7,091 ммоль, 1,1 экв.) и EDCI·HCl (1,36 г, 7,091 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (20 мл) по каплям добавляли DIEA (2,50 г, 19,339 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов, затем разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (2 x 100 мл). Сушили органический слой над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 2-амино-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторбензамида (1,2 г, 63,16%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 266.

15

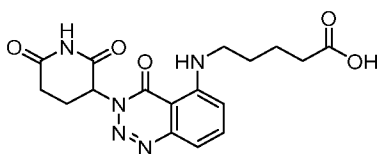
Стадия 2: Получение 3-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона



К раствору 2-амино-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторбензамида (1,20 г, 4,524 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH (10 мл) по частям добавляли NaNO₂ (530,65 мг, 7,691 ммоль, 1,70 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов, затем фильтровали с получением 3-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона (800 мг, 63,38%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 277.

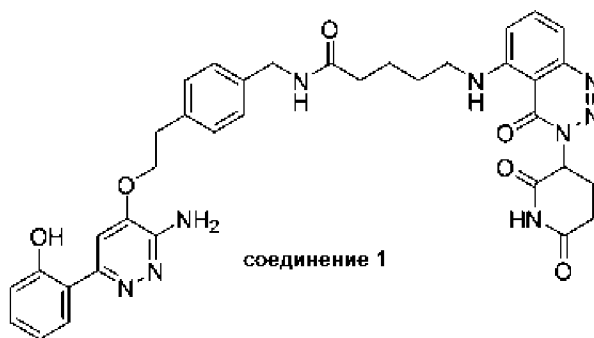
25

Стадия 3: Получение 5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)пентановой кислоты



К перемешиваемой смеси 3-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона (200,00 мг, 0,724 ммоль, 1,00 экв.) и 5-аминовалериановой кислоты (127,23 мг, 1,086 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (5 мл) по каплям добавляли DIEA (280,73 мг, 2,172 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 90 °С, затем разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл). Сушили органический слой над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)пентановой кислоты (75 мг, 27,47%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 374.

Стадия 4: Получение N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)пентанамид (соединение 1)



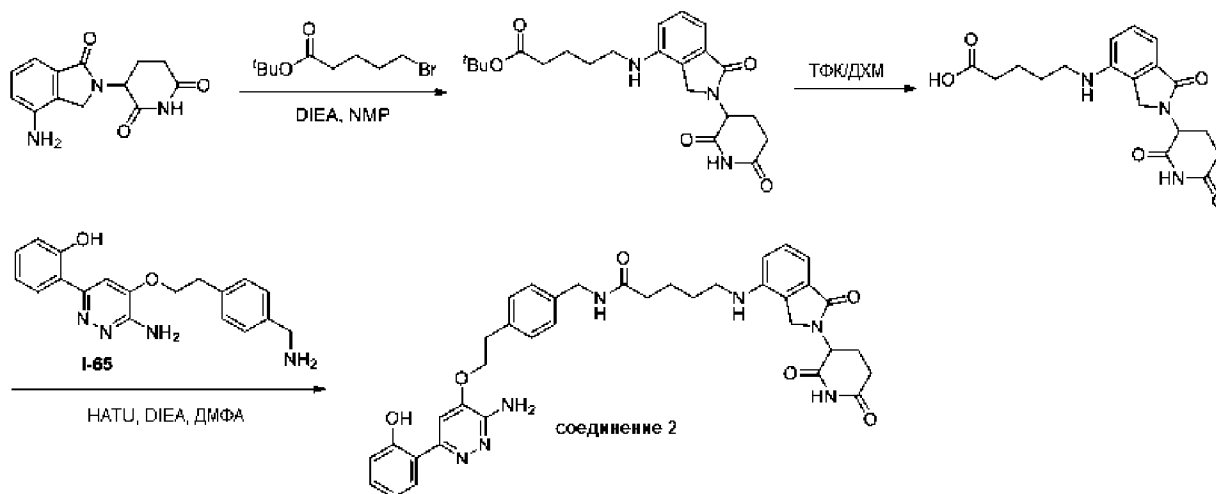
К перемешиваемой смеси 5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)пентановой кислоты (55,00 мг, 0,147 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(6-амино-5-[2-[4-(аминометил)фенил]этокси]пиридазин-3-ил)фенола (**I-65**, 49,55 мг, 0,147 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,5 мл) добавляли HATU (67,21 мг, 0,177 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (57,12 мг, 0,442 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 1** (11,4 мг, 11,2%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 14,32 (шс, 1H), 11,18 (с, 1H), 8,41 – 8,09 (м, 2H), 7,97 – 7,72 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,34 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,30 – 7,10 (м, 4H), 7,05 – 6,77 (м, 3H), 6,63 (с, 1H), 5,87 (дд, J = 12,2, 5,3 Гц, 1H), 4,44 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,24 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,25 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,91 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 2,75 – 2,60 (м, 2H), 2,33 – 2,11 (м, 3H), 1,77 – 1,47 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 692,30.

Следующие соединения в таблице D2 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 1**.

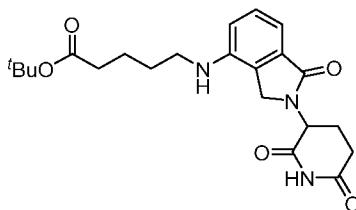
Таблица D2.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
141	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)амино)этил)бензил)-5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)пентанамид	691,2	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,19 (с, 1H), 8,43 – 8,15 (м, 1H), 8,33 – 8,24 (м, 1H), 7,96 – 7,69 (м, 1H), 7,33 – 7,13 (м, 6H), 7,05 – 6,90 (м, 2H), 6,88 – 6,74 (м, 2H), 6,39 – 6,18 (м, 3H), 5,88 (дд, J = 12,1, 5,4 Гц, 1H), 4,22 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,55 – 3,46 (м, 2H), 3,28 – 3,22 (м, 3H), 2,99 – 2,86 (м, 3H), 2,78 – 2,57 (м, 2H), 2,32 – 2,12 (м, 3H), 1,61 (с, 4H).
142	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензил)-5-((3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидробензо[d][1,2,3]триазин-5-ил)амино)пентанамид	705,1	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,09 (шс, 1H), 11,24 (с, 1H), 8,51 – 8,08 (м, 2H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,37 – 7,09 (м, 6H), 7,08 – 6,81 (м, 3H), 6,20 (с, 2H), 5,94 (дд, J = 12,3, 5,3 Гц, 1H), 4,26 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,46 (с, 1H), 3,32 (д, J = 5,5 Гц, 3H), 3,01 (с, 4H), 2,85 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,73 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 2,30 – 2,12 (м, 3H), 1,69 (с, 4H).

Пример 8. Получение N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)пентанамида (соединение 2)

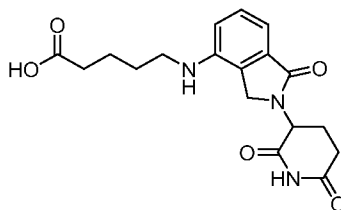


Стадия 1: Получение трет-бутил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)пентаноата



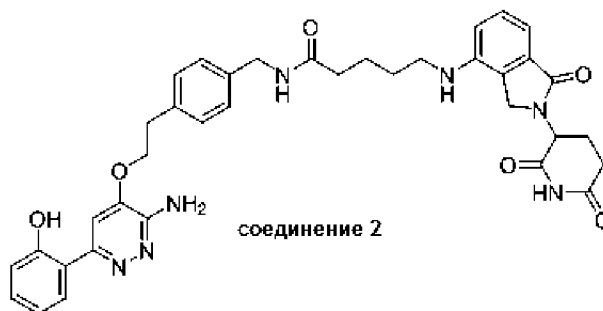
К перемешиваемой смеси леналидомида (100,00 мг, 0,386 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-5-бромпентаноата (109,76 мг, 0,463 ммоль, 1,20 экв.) в NMP (1,5 мл) по каплям добавляли DIEA (149,55 мг, 1,157 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °С. Разбавляли смесь EtOAc (10 мл) и промывали ее насыщенным солевым раствором (2 x 10 мл). Сушили органический слой над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением трет-бутил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)пентаноата (93 мг, 53,39%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 416.

Стадия 2: Получение 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)пентановой кислоты



К раствору трет-бутил-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)пентаноата (93,00 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ по каплям добавляли ТФК (0,50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)пентановой кислоты (60 мг, 77,27%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 360.

Стадия 3: Получение N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)пентанамид (**соединение 2**)



К перемешиваемой смеси 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-

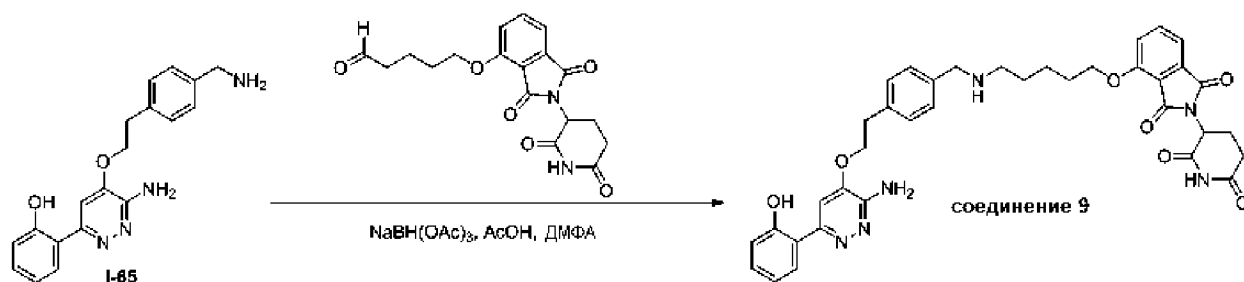
5 ил)амино)пентановой кислоты (25,00 мг, 0,070 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(6-амино-5-[2-[4-(аминометил)фенил]этокси]пиридазин-3-ил)фенола (**I-65**, 23,40 мг, 0,070 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,0 мл) по частям добавляли НАТУ (31,74 мг, 0,083 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (44,95 мг, 0,348 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением соединения **2** (15,2 мг, 31,72%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,02 (с, 1H), 8,34 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,37 – 7,25 (м, 4H), 7,18 (д, J = 7,9 Гц, 3H), 6,95 (дд, J = 11,8, 7,6 Гц, 3H), 6,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,48 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,26 – 4,14 (м, 4H), 3,12 (т, J = 6,6 Гц, 4H), 2,96 – 2,87 (м, 2H), 2,67 – 2,56 (м, 1H), 2,40 – 2,26 (м, 1H), 2,18 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,08 – 1,97 (м, 1H), 1,72 – 1,53 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 678,20.

15 Следующие соединения в таблице D3 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 2**.

Таблица D3.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
135	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]-5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-1H-изоиндол-5-ил]амино]пентанамид	678,0	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,39 (с, 1H), 10,96 (с, 1H), 8,30 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 – 7,12 (м, 4H), 6,97 – 6,81 (м, 3H), 6,78 (с, 1H), 6,52 (д, 2H), 5,90 (т, 1H), 5,07 (дд, J = 13,1, 5,0 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,33 – 4,10 (м, 4H), 3,17 – 3,00 (м, 4H), 2,99 – 2,80 (м, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,38 – 2,32 (м, 1H), 2,18 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,05 – 1,88 (м, 1H), 1,75 – 1,48 (м, 4H).

Пример 9. Получение 4-[[5-([4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]амино)пентил]окси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диола (**соединение 9**)



К перемешиваемому раствору 2-(6-амино-5-[2-[4-(аминометил)фенил]этокси]пиридазин-3-ил)фенола (**I-65**, 50,00 мг, 0,149 ммоль, 1,00 экв.) и 5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентанала (63,92 мг, 0,178 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (2,00 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (63,00 мг, 0,372 ммоль, 2,50 экв.) и AcOH (одну каплю). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли водой (10 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 10 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После 10 фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очищали остаток обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 9** (6,2 мг, 6,13%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,36 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 7,96 – 7,92 (м, 1H), 7,82 (дд, $J = 8,5, 7,3$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,48 – 7,40 (м, 3H), 7,37 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,24 (тд, $J = 7,7, 1,6$ Гц, 1H), 6,91 – 6,84 (м, 2H), 6,52 (с, 15 2H), 5,08 (дд, $J = 12,7, 5,4$ Гц, 1H), 4,47 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,20 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,15 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,97 – 2,82 (м, 2H), 2,76 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H), 2,61 (дд, $J = 4,5, 2,5$ Гц, 1H), 2,06 – 1,98 (м, 1H), 1,77 (п, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,61 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,51 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 679,20$.

Следующие соединения в таблице D4 получали способами, аналогичными тем, которые 20 были использованы для получения **соединения 9**.

Таблица D4.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	^1H ЯМР
114	4-(3-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)пропил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	690,4	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,38 (шс, 1H), 11,06 (с, 1H), 7,93 (дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,58 – 7,54 (м, 2H), 7,36 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,31 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,23 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,91 – 6,80 (м, 2H), 6,75 – 6,78 (м, 1H), 6,52 – 6,43 (м, 3H), 5,04 (м, 1H), 4,45 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 4,28 (т, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,86 – 3,76 (м, 2H), 3,13 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,90 – 2,83 (м, 3H), 2,68 – 2,58 (м, 3H), 2,46 – 2,42 (м, 1H), 2,03 – 1,96 (м, 1H), 1,68 – 1,55 (м, 4H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
110	4-[4-[2-([4-(2-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил)фенил]метил]амино)этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	705,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,24 (с, 2H), 7,93 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,48 – 7,28 (м, 6H), 7,24 (тд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 6,94 – 6,82 (м, 2H), 5,08 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 4,46 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,29 (с, 4H), 3,15 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,81 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,62 (с, 7H), 2,10 – 1,94 (м, 1H).
123	5-[3-[3-([4-(2-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил)фенил]метил]амино)пропил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	690,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,25 (шс, 1H), 11,06 (с, 1H), 8,32 (с, 1H, FA), 8,31 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 – 7,55 (м, 2H), 7,40 – 7,28 (м, 4H), 7,23 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,95 – 6,81 (м, 2H), 6,74 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,61 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,05 (дд, J = 12,9, 5,5 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,45 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,10 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,66 – 3,59 (м, 4H), 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,89 – 2,80 (м, 1H), 2,74 – 2,66 (м, 1H), 2,60 (с, 1H), 2,03 – 1,95 (м, 1H), 1,69 – 1,57 (м, 2H), 1,53 – 1,39 (м, 2H).
124	4-((5-((4-(2-((3-амино-6-(3-хлор-2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)пентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	713,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 15,83 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,56 – 7,35 (м, 7H), 6,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,68 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,21 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,18 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,00 – 2,81 (м, 3H), 2,76 – 2,59 (м, 2H), 2,09 – 1,96 (м, 1H), 1,88 – 1,60 (м, 4H), 1,59 – 1,41 (м, 2H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
118	4-[[5-([4-(2-[[3-амино-6-(5-фтор-2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]амино)пентил]окси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион; соль с муравьиной кислотой	697,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,20 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,29 (с, 1H, FA), 7,93 – 7,75 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,35 (к, J = 7,8 Гц, 4H), 7,12 – 7,03 (м, 1H), 6,92 – 6,84 (м, 1H), 6,58 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,20 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,14 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,91 – 2,81 (м, 1H), 2,66 – 2,54 (м, 4H), 2,07 – 1,96 (м, 1H), 1,85 – 1,65 (м, 2H), 1,65 – 1,37 (м, 4H).
119	4-((5-((4-(2-((3-амино-6-(3-хлор-5-фтор-2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)пентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион; соль с муравьиной кислотой	731,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,08 (с, 1H), 8,27 (с, 1H, FA), 7,94 (дд, J = 10,5, 3,0 Гц, 1H), 7,80 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,50 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,41 – 7,25 (м, 5H), 6,74 (с, 2H), 5,07 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,46 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,19 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,14 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,92 – 2,82 (м, 2H), 2,63 – 2,55 (м, 3H), 2,06 – 1,97 (м, 1H), 1,80 – 1,71 (м, 2H), 1,59 – 1,43 (м, 4H).
150	4-((5-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)амино)этил)бензил)(метил)амино)пентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, соль с муравьиной кислотой	692,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,11 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,88 – 7,76 (м, 2H), 7,48 (дд, J = 19,5, 7,8 Гц, 2H), 7,33 (с, 4H), 7,20 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,83 (дт, J = 7,3, 3,1 Гц, 2H), 6,54 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,31 (с, 2H), 5,07 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,21 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,54 (дд, J = 12,6, 6,2 Гц, 4H), 2,96 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,92 – 2,78 (м, 1H), 2,73 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 2,63 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,02 (дд, J = 10,5, 5,1 Гц, 1H), 1,76 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 1,65 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 1,47 (к, J = 7,6 Гц, 2H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
145	4-((5-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензил)(метил)амино)пентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, формиат	706,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,11 (с, 1H), 8,23 (с, 1H, FA), 7,89 – 7,75 (м, 2H), 7,54 – 7,31 (м, 3H), 7,26 – 7,18 (м, 1H), 7,14 (с, 4H), 6,92 – 6,83 (м, 2H), 6,08 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,19 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,31 (с, 4H), 2,93 (с, 3H), 2,91 – 2,75 (м, 3H), 2,65 – 2,52 (м, 2H), 2,27 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,01 (с, 4H), 1,80 – 1,69 (м, 2H), 1,49 – 1,43 (м, 4H).
148	5-((5-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)(метил)амино)пентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, формиат	692,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) 14,40 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,42 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,39 – 7,30 (м, 3H), 7,27 – 7,18 (м, 3H), 6,91 – 6,81 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,16 – 5,07 (м, 1H), 4,45 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 4,16 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,95 – 2,82 (м, 1H), 2,64 – 2,52 (м, 2H), 2,32 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,12 – 1,98 (м, 4H), 1,80 – 1,68 (м, 2H), 1,58 – 1,42 (м, 2H), 1,47 – 1,38 (м, 2H).
153	4-(4-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)этил)-3-оксопиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	719,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,21 (с, 1H), 11,01 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 6H), 7,14 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 6,45 (с, 1H), 6,40 (с, 2H), 5,01 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,54 (с, 1H), 3,47 (к, J = 7,3, 6,7 Гц, 4H), 3,05 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,53 (дд, J = 22,8, 16,6 Гц, 2H), 2,45 (с, 1H), 1,94 (д, J = 12,8 Гц, 1H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
191	(2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-(2-[6-[[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]карбамоил)метил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]этокси)-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид	999,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,41 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,13 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39 – 7,31 (м, 4H), 7,27 – 7,19 (м, 1H), 7,18 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,91 – 6,82 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 6,05 (с, 1H), 5,10 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 4,91 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,40 (дт, J = 26,7, 7,4 Гц, 3H), 4,32 – 4,17 (м, 3H), 4,09 – 3,56 (м, 4H), 3,23 (с, 4H), 3,11 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,00 (с, 2H), 2,64 (с, 0H), 2,45 (с, 3H), 2,37 – 2,13 (м, 2H), 2,01 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,96 (т, J = 6,3 Гц, 3H), 0,80 (, J = 14,5, 6,7 Гц, 3H).
192	(2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-(2-[6-[2-[[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]карбамоил)этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]этокси)-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид	1013,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,37 (с, 1H), 8,99 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,97 – 7,91 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,31 (м, 4H), 7,27 – 7,18 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 6,05 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,91 (п, J = 6,7 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,30 – 4,20 (м, 3H), 4,05 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,73 – 3,60 (м, 2H), 3,43 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 3,26 – 3,09 (м, 9H), 2,45 (с, 3H), 2,60 – 2,51 (м, 2H), 2,48 – 2,37 (м, 4H), 2,28 – 2,17 (м, 1H), 2,13 (с, 2H), 2,07 – 1,99 (м, 1H), 1,78 (ддд, J = 12,8, 8,1, 4,8 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 0,96 (т, J = 6,3 Гц, 3H), 0,80 (дд, J = 14,5, 6,7 Гц, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
174	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(4-(2- ((4-(2-((3-амино-6-(2- гидроксифенил) пиридазин-4- ил)окси)этил)бензил)амино)- 2-оксоэтил)пиперазин-1- ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3- метилбутаноил)-4-гидрокси- N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5- ил)фенил)этил)пирролидин- 2-карбоксамид	987,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,41 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 – 7,89 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,29 (м, 4H), 7,26 – 7,18 (м, 3H), 6,92 – 6,82 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,23 – 4,73 (м, 2H), 4,40 (дт, J = 28,1, 7,4 Гц, 3H), 4,28 – 4,22 (м, 5H), 3,72 – 3,60 (м, 2H), 3,44 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,50 – 2,38 (м, 11H), 2,39 – 2,11 (м, 1H), 2,06 – 1,90 (м, 1H), 1,78 (ддд, J = 12,6, 8,1, 4,9 Гц, 1H), 1,41 (дд, J = 29,3, 7,0 Гц, 3H), 0,96 (т, J = 6,4 Гц, 3H), 0,81 (дд, J = 14,2, 6,7 Гц, 3H).
175	(2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-(2-[4-[2- ([4-(2-[[3-амино-6-(2- гидроксифенил)пиридазин-4- ил]окси]этил)фенил]метил]ка рбамоил)этил]пиперазин-1- ил]этокси)-1,2-оксазол-5-ил]- 3-метилбутаноил]-4- гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4- метил-1,3-тиазол-5- ил)фенил]этил]пирролидин- 2-карбоксамид	1001,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 14,37 (с, 1H), 8,99 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,32 (м, 4H), 7,27 – 7,18 (м, 3H), 6,87 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,49 (с, 2H), 6,08 (с, 1H), 5,10 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 4,91 (к, J = 7,5 Гц, 1H), 4,43 – 4,36 (м, 3H), 4,28 – 4,20 (м, 5H), 3,74 – 3,60 (м, 2H), 3,44 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,70 – 2,62 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,44 – 2,33 (м, 4H), 2,30 – 2,25 (м, 4H), 2,02 (с, 1H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,96 (т, J = 6,4 Гц, 3H), 0,81 (дд, J = 14,9, 6,6 Гц, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
176	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-1-(2-(((R)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)этил)пиперидин-4-карбоксамид	972,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,40 (т, <i>J</i> = 10,2 Гц, 1H), 8,26 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,94 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,44 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,36 (к, <i>J</i> = 7,5, 6,1 Гц, 4H), 7,20 (дд, <i>J</i> = 16,3, 7,7 Гц, 3H), 6,88 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,99 – 4,83 (м, 1H), 4,40 (дт, <i>J</i> = 25,4, 7,5 Гц, 3H), 4,32 – 4,13 (м, 5H), 3,79 – 3,60 (м, 1H), 3,51 (д, <i>J</i> = 23,9 Гц, 1H), 3,47 – 3,42 (м, 1H), 3,12 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 2,91 (д, <i>J</i> = 10,8 Гц, 2H), 2,65 (т, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,24 (с, 1H), 2,13 (с, 1H), 1,99 (т, <i>J</i> = 11,8 Гц, 3H), 1,79 (дд, <i>J</i> = 8,6, 4,9 Гц, 1H), 1,70 – 1,56 (м, 4H), 1,37 (д, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 0,95 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 0,81 (т, <i>J</i> = 8,9 Гц, 3H).
177	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(4-(2-(((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	986,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 9,06 (с, 1H), 8,57 – 8,23 (м, 3H), 8,12 – 7,98 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,58 – 7,38 (м, 6H), 7,28 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 7,05 – 6,89 (м, 2H), 6,58 (с, 2H), 6,17 (с, 1H), 4,99 (к, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 4,56 – 4,39 (м, 3H), 4,39 – 4,23 (м, 6H), 3,81 – 3,67 (м, 3H), 3,19 (т, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 2,93 (д, <i>J</i> = 11,0 Гц, 2H), 2,71 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,30 (с, 2H), 2,16 – 1,98 (м, 5H), 1,92 – 1,78 (м, 1H), 1,66 (д, <i>J</i> = 13,0 Гц, 2H), 1,49 (дд, <i>J</i> = 22,1, 7,0 Гц, 3H), 1,35 – 1,15 (м, 2H), 1,03 (д, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 0,88 (дд, <i>J</i> = 10,9, 6,6 Гц, 3H), 0,07 (с, 1H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
178	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)карбамоил)азетидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	944,15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,01 – 8,96 (м, 1H), 8,44 – 8,32 (м, 1H), 8,20 – 8,15 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,62 – 7,57 (м, 1H), 7,50 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,31 (м, 4H), 7,28 – 7,16 (м, 3H), 6,91 – 6,82 (м, 2H), 6,53 – 6,49 (м, 2H), 6,06 (с, 1H), 4,96 – 4,86 (м, 1H), 4,47 – 4,40 (м, 2H), 4,40 – 4,32 (м, 1H), 4,32 – 4,20 (м, 4H), 4,12 – 4,04 (м, 1H), 3,72 – 3,60 (м, 4H), 3,47 – 3,40 (м, 2H), 3,21 – 3,17 (м, 2H), 3,14 – 3,10 (м, 2H), 2,75 – 2,69 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,24 – 2,20 (м, 2H), 2,07 – 1,98 (м, 1H), 1,82 – 1,73 (м, 1H), 1,47 – 1,35 (м, 3H), 0,99 – 0,92 (м, 3H), 0,86 – 0,76 (м, 3H).
193	(2S,4R)-1-[2-[3-(2-[3-(((4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил)фенил]метил)карбамоил)метил]азетидин-1-ил]этокси)-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид	958,30	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 8,99 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,94 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 2H), 7,39 – 7,29 (м, 4H), 7,28 – 7,15 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 6,08 (с, 1H), 5,10 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,95 – 4,87 (м, 1H), 4,47 – 4,32 (м, 3H), 4,28 (с, 1H), 4,22 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,19 – 4,08 (м, 2H), 3,73 – 3,61 (м, 2H), 3,59 – 3,50 (м, 1H), 3,48 – 3,42 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,44 – 2,37 (м, 2H), 2,31 – 2,13 (м, 2H), 2,02 (т, J = 10,0 Гц, 1H), 1,78 (дд, J = 10,9, 6,1 Гц, 1H), 1,47 – 1,33 (м, 3H), 1,30 – 1,19 (м, 1H), 1,17 – 1,09 (м, 1H), 0,96 (т, J = 6,1 Гц, 3H), 0,81 (дд, J = 14,2, 6,6 Гц, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
205	(2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-[2-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]амино)этокси]-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид	861,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,39 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,23 (м, 7H), 6,87 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,52 (с, 2H), 6,08 (с, 1H), 5,10 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,91 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,24 – 4,16 (м, 2H), 3,76 – 3,61 (м, 4H), 3,44 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,13 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,85 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,29 – 2,14 (м, 1H), 2,07 – 1,98 (м, 1H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,41 (д, J = 29,9, 7,0 Гц, 3H), 0,95 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,81 (д, J = 14,6, 6,7 Гц, 3H).
194	1R,5S,6S)-N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]-3-[2-[[5-[(2R)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1,2-оксазол-3-ил]окси]этил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-карбоксамид	970,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,39 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,50 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49–7,40 (м, 2H), 7,36 (дт, J = 7,9, 4,3 Гц, 4H), 7,27–7,15 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 6,08 (с, 1H), 5,14–5,08 (м, 1H), 4,91 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 4,39 (дд, J = 28,1, 7,4 Гц, 3H), 4,25–4,08 (м, 4H), 3,76–3,60 (м, 2H), 3,59–3,41 (м, 2H), 3,18–2,99 (м, 4H), 2,80–2,65 (м, 2H), 2,41 (д, J = 8,4 Гц, 3H), 2,33 (к, J = 1,9 Гц, 2H), 2,30–2,11 (м, 1H), 2,04 (дд, J = 20,9, 10,0 Гц, 1H), 1,93 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 1,81–1,70 (м, 3H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,96 (т, J = 6,2 Гц, 3H), 0,81 (дд, J = 14,0, 6,6 Гц, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
206	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]-4-гидрокси-1-[2-[[5-[(2R)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1,2-оксазол-3-ил]окси]этил]пиперидин-4-карбоксамид		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 14,38 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,42 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,41 – 7,31 (м, 4H), 7,21 (т, J = 7,8 Гц, 3H), 6,87 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 6,11 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,95 – 4,87 (м, 1H), 4,40 (дт, J = 26,7, 7,4 Гц, 3H), 4,26 (д, J = 6,4 Гц, 5H), 3,77 – 3,56 (м, 2H), 3,33 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 2,50 (п, J = 1,9 Гц, 4H), 2,28 (д, J = 38,6 Гц, 2H), 1,97 (дд, J = 34,7, 11,9 Гц, 3H), 1,78 (дт, J = 12,8, 5,7 Гц, 1H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,24 (с, 1H), 0,96 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,82 (дд, J = 14,5, 6,6 Гц, 3H).
195	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-7-(2-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)этил)-7-азаспиро[3,5]нонан-2-карбоксамид	1012,40	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 14,38 (с, 1H), 8,99 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,16 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,98 – 7,92 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,40 – 7,31 (м, 4H), 7,27 – 7,16 (м, 3H), 6,87 (дд, J = 8,1, 6,8 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,97 – 4,86 (м, 1H), 4,47 – 4,33 (м, 3H), 4,32 – 4,26 (м, 1H), 4,25 – 4,16 (м, 4H), 3,75 – 3,40 (м, 3H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,02 – 2,94 (м, 1H), 2,66 – 2,58 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,41 – 2,18 (м, 5H), 2,07 – 1,76 (м, 7H), 1,59 – 1,52 (м, 2H), 1,50 – 1,44 (м, 2H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 0,96 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,80 (д, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
207	(2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-[2-(4-[1-[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]бензоил]азетидин-3-ил]пиперидин-1-ил)этокси]-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид	998,60	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,36 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,41 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,3 Гц, 3H), 7,52 – 7,40 (м, 4H), 7,36 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,23 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,91 – 6,83 (м, 2H), 6,52 (с, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,10 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,96 – 4,85 (м, 1H), 4,49 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,40 – 4,14 (м, 5H), 4,10 – 3,92 (м, 2H), 3,79 – 3,59 (м, 3H), 3,59 – 3,40 (м, 2H), 3,19 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,97 – 2,78 (м, 2H), 2,72 – 2,58 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,39 – 2,14 (м, 2H), 2,07 – 1,85 (м, 3H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,69 – 1,50 (м, 2H), 1,49 – 1,42 (м, 1H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,13 – 1,00 (м, 2H), 0,95 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,81 (д, J = 6,5 Гц, 3H).
220	(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(8-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	970,40	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,42 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,52 – 7,32 (м, 8H), 7,27 – 7,19 (м, 1H), 6,92 – 6,84 (м, 2H), 6,54 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,91 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,51 (т, J = 6,9 Гц, 3H), 4,42 – 4,33 (м, 1H), 4,32 – 4,20 (м, 3H), 3,89 (с, 1H), 3,75 – 3,61 (м, 2H), 3,51 – 3,43 (м, 1H), 3,20 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,80 – 2,65 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,42 – 2,36 (м, 1H), 2,30 – 2,21 (м, 2H), 2,09 – 1,98 (м, 1H), 1,84 – 1,67 (м, 5H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,80 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
208	(2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-(2-[6-[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]бензоил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]этокси)-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид	956,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,97 – 7,90 (м, 1H), 7,63 – 7,54 (м, 3H), 7,51 – 7,40 (м, 4H), 7,40 – 7,33 (м, 2H), 7,28 – 7,19 (м, 1H), 6,87 (тд, J = 7,4, 1,2 Гц, 2H), 6,52 (с, 2H), 6,07 (с, 1H), 5,10 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,91 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,40 – 4,23 (м, 4H), 4,14 – 4,01 (м, 4H), 3,73 – 3,61 (м, 2H), 3,44 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,31 (с, 4H), 3,20 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,69 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,29 – 2,12 (м, 1H), 2,02 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,81 (д, J = 14,2, 6,7 Гц, 3H).
209	(2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-(2-[9-[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]бензоил]-3,9-диазаспиро[5,5]ундекан-3-ил]этокси)-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид	1012,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,5 (с, 1H), 8,99 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,00 – 7,83 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (дд, J = 11,1, 8,1 Гц, 4H), 7,34 (дд, J = 19,5, 8,0 Гц, 4H), 7,28 – 7,19 (м, 1H), 6,93 – 6,80 (м, 2H), 6,53 (с, 2H), 6,11 (с, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,92 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 4,50 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,39 – 4,21 (м, 4H), 3,77 – 3,48 (м, 5H), 3,18 (т, J = 6,7 Гц, 4H), 2,82 (с, 2H), 2,70 – 2,50 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,30 – 2,11 (м, 1H), 2,09 – 1,95 (м, 1H), 1,82 – 1,73 (м, 1H), 1,59 – 1,42 (м, 6H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 5H), 0,96 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,81 (дд, J = 14,6, 6,5 Гц, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
210	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(4-((1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1042,40	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,99 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,45 (т, J = 8,2 Гц, 4H), 7,40 – 7,30 (м, 4H), 7,24 (тд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,92 – 6,84 (м, 2H), 6,53 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 5,12 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,97 – 4,86 (м, 1H), 4,50 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,37 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,22 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,96 (с, 1H), 3,73 – 3,60 (м, 3H), 3,23 – 3,16 (м, 4H), 2,81 – 2,61 (м, 5H), 2,46 (с, 3H), 2,31 – 2,11 (м, 4H), 2,05 – 1,98 (м, 1H), 1,85 – 1,70 (м, 5H), 1,48 – 1,30 (м, 8H), 0,96 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,81 (дд, J = 10,7, 6,6 Гц, 3H).
190	(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(5-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	970,15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,98 – 7,89 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 – 7,39 (м, 6H), 7,40 – 7,32 (м, 2H), 7,29 – 7,16 (м, 1H), 6,87 (дд, J = 8,3, 6,5 Гц, 2H), 6,53 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,90 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 4,50 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,37 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,25 (д, J = 24,1 Гц, 3H), 3,79 – 3,61 (м, 3H), 3,61 – 3,50 (м, 1H), 3,45 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 3,19 (т, J = 6,7 Гц, 4H), 2,70 (д, J = 25,5 Гц, 4H), 2,45 (с, 4H), 2,24 (дт, J = 9,6, 6,5 Гц, 2H), 2,02 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 1,77 (ддд, J = 12,7, 8,0, 4,7 Гц, 1H), 1,41 (дд, J = 31,6, 7,0 Гц, 4H), 0,96 (т, J = 6,3 Гц, 3H), 0,79 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
211	(2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-[2-(3-[1-[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)бензоил]пиперидин-4-ил]азетидин-1-ил]этокси]-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид	997,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,45 (с, 1H), 9,06 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,06 – 7,96 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,52 (т, J = 7,8 Гц, 4H), 7,47 – 7,35 (м, 4H), 7,36 – 7,25 (м, 1H), 7,00 – 6,89 (м, 2H), 6,60 (с, 2H), 6,14 (с, 1H), 5,18 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,98 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,57 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,44 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,93 – 3,68 (м, 2H), 3,65 – 3,44 (м, 2H), 3,24 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,94 (с, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,39 – 1,91 (м, 4H), 1,85 (ддд, J = 12,9, 8,1, 4,7 Гц, 1H), 1,70 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 1,45 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,03 (д, J = 6,4 Гц, 4H), 0,86 (д, J = 6,7 Гц, 3H).
221	(2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-(2-[3-[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)бензоил]-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил]этокси)-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид		¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,39 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,46 (т, J = 8,0 Гц, 4H), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 6,54 (с, 2H), 6,11 (с, 1H), 5,11 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 4,91 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,51 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,37 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,25 (д, J = 23,4 Гц, 4H), 3,76 – 3,39 (м, 3H), 3,28 – 3,03 (м, 6H), 2,92 (с, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,24 (с, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,81 (с, 3H), 1,54 (с, 1H), 1,42 (дд, J = 23,3, 7,0 Гц, 4H), 0,96 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,80 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
239	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-((9-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-9-оксононил)амино)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1016,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 8,99 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,50 – 7,41 (м, 2H), 7,37 (дт, J = 8,0, 3,8 Гц, 4H), 7,21 (т, J = 7,8 Гц, 3H), 6,88 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 6,09 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,12 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,91 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,49 – 4,33 (м, 3H), 4,32 – 4,14 (м, 5H), 4,00 (с, 1H), 3,76 – 3,63 (м, 2H), 3,56 – 3,44 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,06 – 2,97 (м, 1H), 2,70 – 2,62 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,30 – 2,21 (м, 1H), 2,12 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,02 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 1,84 – 1,73 (м, 1H), 1,56 – 1,43 (м, 4H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,25 (с, 8H), 1,17 – 1,08 (м, 1H), 0,96 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,80 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,95 (с, 9H).
212	(2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-(2-[[10-([4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]карбамоил)децил]амино)этокси]-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид	1044,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 8,99 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,26 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,07 – 7,86 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 – 7,30 (м, 6H), 7,29 – 7,08 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 6,09 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,91 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,39 (дт, J = 26,4, 7,4 Гц, 3H), 4,22 (д, J = 6,0 Гц, 5H), 3,78 – 3,60 (м, 1H), 3,62 – 3,37 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 3H), 2,95 (с, 2H), 2,71 – 2,58 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,29 – 2,16 (м, 1H), 2,11 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,03 (т, J = 10,0 Гц, 1H), 1,78 (дд, J = 12,7, 8,2 Гц, 1H), 1,55 – 1,44 (м, 4H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,24 (с, 12H), 0,96 (т, J = 6,5 Гц, 3H), 0,81 (дд, J = 15,0, 6,7 Гц, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
240	(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(6-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)-3,6-диазабицикло[3,2,0]гептан-3-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	955,90	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,20 (с, 1H), δ 10,96 (с, 1H), 8,99 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,60 (м, 3H), 7,54 – 7,41 (м, 4H), 7,40 – 7,34 (м, 2H), 7,33 – 7,22 (м, 1H), 6,90 (дд, J = 11,1, 7,9 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 5,12 – 5,04 (м, 2H), 4,91 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,59 – 4,48 (м, 4H), 4,36 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,00 – 3,89 (м, 2H), 3,75 – 3,65 (м, 3H), 3,47 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,21 – 2,19 (м, 1H) 2,02 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 1,78 (ддд, J = 12,7, 8,1, 4,7 Гц, 1H), 1,48 – 1,35 (м, 3H), 1,24 (с, 1H), 0,97 (т, J = 6,1 Гц, 3H), 0,82 (дд, J = 14,4, 6,6 Гц, 3H).
213	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(5-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	966,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,36 (с, 1H), 8,99 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 0,4H, FA), 7,97 – 7,91 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,55 – 7,46 (м, 4H), 7,46 – 7,33 (м, 4H), 7,27 – 7,19 (м, 1H), 6,91 – 6,83 (м, 2H), 6,53 (д, J = 3,0 Гц, 2H), 6,11 (с, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,96 – 4,85 (м, 1H), 4,50 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,42 – 4,20 (м, 6H), 4,14 (с, 2H), 3,73 – 3,62 (м, 4H), 3,59 – 3,41 (м, 3H), 3,20 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,56 – 2,51 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,25 – 2,15 (м, 1H), 2,07 – 1,98 (м, 1H), 1,83 – 1,73 (м, 1H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,82 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
222	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(1'-(4-(2- ((3-амино-6-(2- гидроксифенил)пиридазин-4- ил)окси)этил)бензоил)-[3,3'- биазетидин]-1- ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3- метилбутаноил)-4-гидрокси- N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5- ил)фенил)этил)пирролидин- 2-карбоксамид	970,42	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,37 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,63 – 7,55 (м, 3H), 7,46 (дд, J = 18,8, 8,1 Гц, 4H), 7,36 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,23 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,53 (с, 2H), 6,07 (с, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,91 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,40 – 4,25 (м, 3H), 4,09 (д, J = 8,2 Гц, 3H), 3,95 (с, 1H), 3,75 – 3,61 (м, 3H), 3,59 – 3,41 (м, 2H), 3,20 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,93 (с, 0H), 3,05 – 2,82 (м, 2H), 2,75 (с, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,26 – 2,18 (м, 2H), 2,03 (т, J = 10,0 Гц, 1H), 1,77 (ддд, J = 12,8, 8,0, 4,7 Гц, 1H), 1,41 (дд, J = 29,4, 7,0 Гц, 3H), 0,95 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,80 (дд, J = 14,6, 6,7 Гц, 3H).
225	(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(3-(4- 2-((3-амино-6-(2- гидроксифенил)пиридазин-4- ил)окси)этил)бензоил)-3,6- диазабицикло[3,2,0]гептан-6- ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3- метилбутаноил)-4-гидрокси- N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5- ил)фенил)этил)пирролидин- 2-карбоксамид	956,12	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,43 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,64 – 7,61 (м, 1H), 7,47 (с, 5H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (с, 2H), 7,24 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,54 (с, 2H), 6,05 (д, J = 21,6 Гц, 1H), 5,11 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,91 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,38 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,01 (с, 2H), 3,67 (с, 4H), 3,59 – 3,45 (м, 2H), 3,19 (д, J = 6,4 Гц, 4H), 2,96 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,34 – 1,93 (м, 1H), 1,77 (д, J = 8,1 Гц, 0H), 1,37 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,24 (с, 0H), 0,96 (с, 3H), 0,79 (с, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
217	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(4-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	796,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,24 (с, 1H), 8,99 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,33 (м, 2H), 7,24 (тт, J = 7,2, 2,3 Гц, 1H), 6,93 – 6,83 (м, 2H), 6,26 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,91 (п, J = 7,1, 6,5 Гц, 1H), 4,41 – 4,27 (м, 4H), 3,74 – 3,62 (м, 2H), 3,49 – 3,42 (м, 1H), 3,11 (с, 4H), 2,78 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,71 (с, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,36 – 2,10 (м, 1H), 2,10 – 1,98 (м, 1H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,00 – 0,93 (м, 3H), 0,82 (дд, J = 13,8, 6,6 Гц, 3H).
229	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-((7-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-7-оксогептил)амино)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	988,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,42 – 14,33 (м, 1H), 8,99 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,27 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 – 7,41 (м, 2H), 7,40 – 7,32 (м, 4H), 7,27 – 7,17 (м, 3H), 6,90 – 6,84 (м, 2H), 6,52 – 6,47 (м, 2H), 6,11 (с, 1H), 5,12 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,95 – 4,87 (м, 1H), 4,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 4,32 – 4,25 (м, 3H), 4,23 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,73 – 3,63 (м, 2H), 3,60 – 3,50 (м, 2H), 3,50 – 3,39 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,79 – 2,69 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,30 – 2,15 (м, 2H), 2,11 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,07 – 1,98 (м, 1H), 1,83 – 1,73 (м, 1H), 1,57 – 1,41 (м, 4H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,32 – 1,25 (м, 4H), 0,96 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,81 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

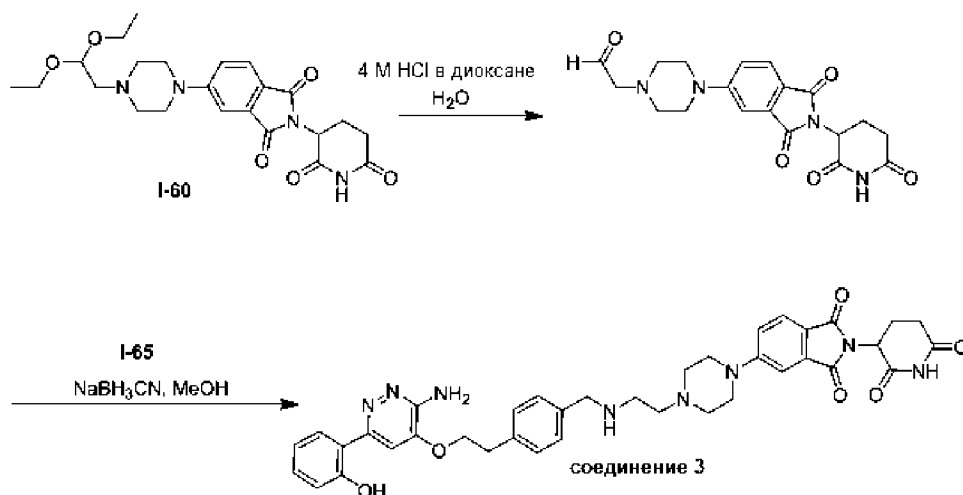
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
218	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-((5-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-5-оксопентил)амино)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	960,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 8,99 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,39 – 7,33 (м, 4H), 7,27 – 7,17 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 6,08 (с, 1H), 5,10 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,91 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 4,40 (дт, J = 27,1, 7,4 Гц, 3H), 4,30 – 4,16 (м, 5H), 3,86 – 3,54 (м, 2H), 3,57 – 3,38 (м, 1H), 3,12 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,69 – 2,64 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,33 (к, J = 1,9 Гц, 1H), 2,17 – 2,09 (м, 2H), 2,01 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,82 – 1,74 (м, 1H), 1,53 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 1,24 (м, 3H), 0,98 (м, 1H), 0,95 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,81 (дд, J = 15,2, 6,6 Гц, 3H).
230	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-((3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)амино)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	932,41	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,99 (с, 1H), 8,43 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 8,28 (с, 2H), 7,95 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,50 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,31 (м, 4H), 7,24 (м, J = 7,8, 1,8 Гц, 3H), 6,87 (м, J = 8,2, 6,8 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 6,07 (с, 1H), 4,91 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,40 (м, J = 18,9, 7,4 Гц, 3H), 4,25 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,18 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,77 – 3,57 (м, 1H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,83 (м, J = 26,1, 6,1 Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,33 – 2,27 (м, 2H), 2,22 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 2,03 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 1,78 (м, J = 12,8, 8,0, 4,7 Гц, 1H), 1,41 (м, J = 22,1, 7,0 Гц, 3H), 0,95 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,81 (м, J = 11,4, 6,6 Гц, 3H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
233	(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(2-((4-(3-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	973,50	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ⁴) δ 8,83 (с, 1H), 7,79 – 7,70 (м, 2H), 7,48 – 7,42 (м, 3H), 7,42 – 7,37 (м, 2H), 7,25 – 7,19 (м, 1H), 6,91 – 6,84 (м, 2H), 6,53 (дд, <i>J</i> = 6,2, 2,1 Гц, 1H), 6,18 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,58 – 4,51 (м, 2H), 4,51 – 4,45 (м, 3H), 4,37 – 4,30 (м, 3H), 3,90 – 3,84 (м, 1H), 3,82 – 3,76 (м, 1H), 3,36 – 3,32 (м, 2H), 3,15 – 2,99 (м, 4H), 2,84 – 2,77 (м, 2H), 2,76 – 2,55 (м, 8H), 2,46 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 3H), 2,26 – 2,17 (м, 3H), 2,17 – 2,02 (м, 3H), 1,03 (с, 9H).
243	(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-((1r,3S)-3-((4-(3-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)окси)циклобутокси)пиперидин-1-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид, трис-соль муравьиной кислоты	1014,50	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶ с каплей D ₂ O) δ 8,97 (с, 1H), 8,61 (т, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 8,19 (с, 3H, FA), 7,91 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,74 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,44 – 7,37 (м, 4H), 7,23 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6,91 – 6,81 (м, 2H), 6,55 – 6,50 (м, 1H), 6,15 – 6,11 (м, 1H), 5,97 – 5,91 (м, 1H), 5,22 – 5,11 (м, 1H), 4,52 – 4,32 (м, 6H), 4,32 – 4,22 (м, 2H), 3,69 – 3,56 (м, 4H), 3,28 – 3,17 (м, 2H), 3,05 – 2,97 (м, 3H), 2,94 – 2,86 (м, 1H), 2,75 – 2,64 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,36 – 2,12 (м, 8H), 2,09 – 1,75 (м, 6H), 1,54 – 1,37 (м, 2H), 0,94 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
244	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((1-(3- ((4-(2-((3-амино-6-(2- гидроксифенил)пиридазин-4- ил)окси)этил)бензил)амино)- 3-оксопропил)пиперидин-4- ил)окси)пиперидин-1- ил)ацетамидо)-3,3- диметилбутаноил)-4- гидрокси-N-(4-(4- метилтиазол-5- ил)бензил)пирролидин-2- карбоксамид	1045,53	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,50(с, 1H) 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,38 (д, J = 18,5 Гц, 6H), 7,23 (д, J = 7,9 Гц, 3H), 6,88 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,52 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 5,15 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,54 – 4,33 (м, 6H), 4,33 – 4,18 (м, 3H), 3,74 – 3,52 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,13 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,95 (д, J = 24,1 Гц, 4H), 2,78 – 2,61 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,33 – 2,17 (м, 1H), 2,14 – 2,00(м, 5H), 1,68 (с, 6H), 1,45 (с, 5H), 0,94 (с, 9H).
237	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(3-((1- (4-(2-((3-амино-6-(2- гидроксифенил)пиридазин-4- ил)окси)этил)бензоил)пипери дин-4-ил)окси)азетидин-1- ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3- метилбутаноил)-4-гидрокси- N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5- ил)фенил)этил)пирролидин- 2-карбоксамид	1014,15	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,30 (шс, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,41 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,14 (с, 0,4H, FA), 7,98 – 7,89 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,52 – 7,41 (м, 4H), 7,40 – 7,30 (м, 4H), 7,24 (тд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,93 – 6,83 (м, 2H), 6,54 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 5,12 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,91 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,50 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,42 – 4,18 (м, 5H), 4,02 (с, 3H), 3,75 – 3,57 (м, 5H), 3,54 – 3,40 (м, 2H), 3,19 (т, J = 6,8 Гц, 5H), 2,46 (с, 3H), 2,33 – 2,15 (м, 1H), 2,11 – 1,96 (м, 1H), 1,87 – 1,69 (м, 3H), 1,54 – 1,29 (м, 5H), 0,97 (дд, J = 6,6, 4,1 Гц, 3H), 0,82 (дд, J = 10,8, 6,6 Гц, 3H).
253	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(4-((1- (4-(2-((3-амино-6-(2- гидроксифенил)пиридазин-4- ил)окси)этил)бензоил)азетид ин-3-ил)окси)пиперидин-1- ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3- метилбутаноил)-4-гидрокси- N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5- ил)фенил)этил)пирролидин- 2-карбоксамид	508,00 (M+2) ²⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,98 – 7,88 (м, 1H), 7,65 – 7,56 (м, 3H), 7,52 – 7,41 (м, 4H), 7,41 – 7,34 (м, 2H), 7,24 (тд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,96 – 6,81 (м, 2H), 6,53 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,97 – 4,85 (м, 1H), 4,57 – 4,06 (м, 10H), 3,90 – 3,40 (м, 4H), 3,21 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,85 – 2,70 (м, 2H), 2,65 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,33 – 1,95 (м, 5H), 1,86 – 1,68 (м, 3H), 1,53 – 1,28 (м, 5H), 0,97 (д, J = 6,6, 4,5 Гц, 3H), 0,80 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

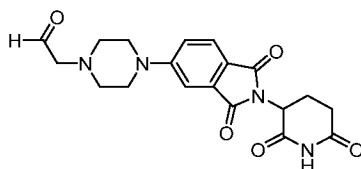
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
263	(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)пиперазин-1-ил)ундеканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1016,57	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,39 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 1H), 7,79 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 – 7,27 (м, 7H), 7,23 (м, J = 7,8, 2,7 Гц, 3H), 6,87 (м, J = 8,1, 6,8 Гц, 2H), 6,52 (с, 2H), 5,10 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,97 – 4,87 (м, 1H), 4,57 – 4,36 (м, 4H), 4,28 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,46 (с, 2H), 2,32 (с, 5H), 2,21 (т, J = 6,9 Гц, 3H), 2,15 – 1,95 (м, 3H), 1,87 – 1,74 (м, 1H), 1,47 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,38 (д, J = 6,9 Гц, 5H), 1,24 (с, 14H), 0,94 (с, 9H).
264	(2S,4R)-1-((2S)-2-(11-(5-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)ундеканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1042,59	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , капля D ₂ O) δ 8,96 (с, 1H), 8,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,28 (с, 2H), 7,94 – 7,85 (м, 1H), 7,79 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,47 – 7,29 (м, 6H), 7,24 (д, J = 7,9 Гц, 3H), 6,93 – 6,83 (м, 2H), 4,89 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,54 – 4,35 (м, 4H), 4,27 (с, 1H), 3,57 – 3,54 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,12 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,74 (п, J = 1,9 Гц, 1H), 2,65 – 2,58 (м, 2H), 2,53 (м, 7H), 2,44 – 2,31 (с, 1H), 2,22 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 2,07 (м, J = 19,2, 9,8 Гц, 2H), 1,86 – 1,75 (м, 1H), 1,44 (с, 4H), 1,36 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,23 (с, 12H), 0,92 (с, 9H).
251	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)(метил)амино)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	875,30	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,39 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,43 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,50 – 7,40 (м, 2H), 7,40–7,31 (м, 4H), 7,30–7,18 (м, 3H), 6,87 (дд, J = 8,0, 6,6 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,93 (м, 1H), 4,46 (м, 2H), 4,38 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 5,8 Гц, 3H), 3,68 (дд, J = 15,9, 8,0 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,49–3,41 (м, 1H), 3,14 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,73 (с, 2H), 2,31–2,10 (м, 4H), 2,03 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 1,78 (ддд, J = 12,9, 8,1, 4,9 Гц, 1H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,32–1,14 (м, 3), 0,96 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,88–0,63 (м, 3H).

Пример 10. Получение 5-(4-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 3)



5

Стадия 1: Получение 2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)ацетальдегида



К перемешиваемому раствору 5-[4-(2,2-диэтоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (**I-60**, 60,00 мг, 0,131 ммоль, 1,00 экв.) в 4 М растворе HCl в диоксане (1,50 мл) добавляли воду (1,50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 50 °С. Подщелачивали смесь до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После

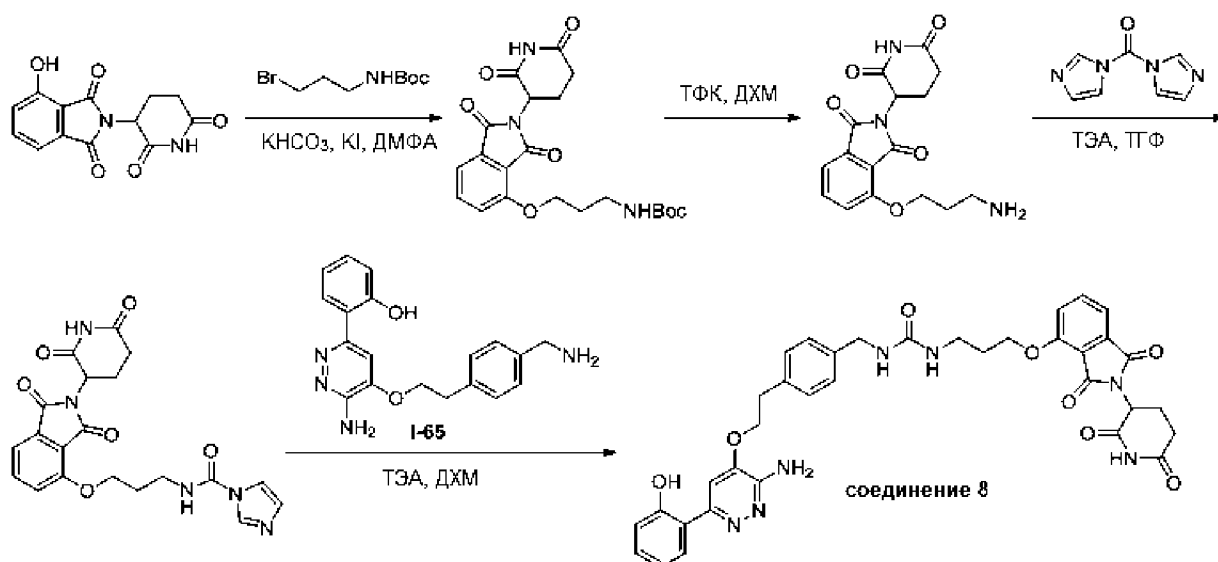
15 фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали 2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)ацетальдегид (50 мг, 96,22%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 385.

20 *Стадия 2: Получение 5-(4-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 3)*

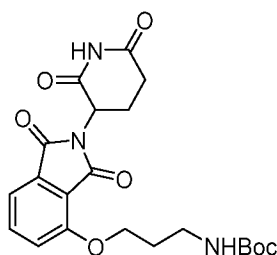


К перемешиваемой смеси 2-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]ацетальдегида (2, 50,00 мг, 0,130 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(6-амино-5-[2-[4-(аминометил)фенил]этокси]пиридазин-3-ил)фенола (**I-65**, 43,76 мг, 0,130 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,00 мл) по частям добавляли NaBH₃CN (32,70 мг, 0,520 ммоль, 4,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 3** (2,5 мг, 2,67%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,57 (с, 2H), 7,78 – 7,70 (м, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,51 – 7,31 (м, 6H), 7,29 – 6,86 (м, 4H), 5,13-5,03 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,56 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,42 (т, *J* = 5,1 Гц, 4H), 3,26 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,99 – 2,65 (м, 6H), 2,57 (дд, *J* = 13,8, 5,9 Гц, 6H), 2,17 – 2,07 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) *m/z*: [M+H]⁺ = 705,45.

Пример 11. Получение 1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-3-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пропил)мочевины (соединение 8)



Стадия 1: Получение трет-бутил-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пропил)карбамата

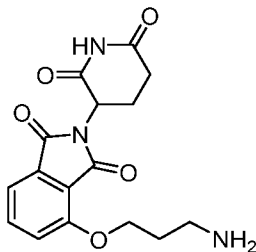


К перемешиваемой смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндол-1,3-диона (100,00 мг, 0,365 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-(3-бромпропил)карбамата (95,52 мг, 0,401 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (3,0 мл) по частям добавляли KI (6,05 мг, 0,036 ммоль, 0,10 экв.) и K₂CO₃ (73,01 мг, 0,729 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 65 °С, затем разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл). Сушили органический слой над Na₂SO₄ и

фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением трет-бутил-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пропил)карбамата (94 мг, 58,55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 432$.

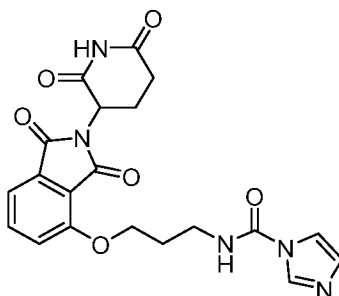
5

Стадия 2: Получение 4-(3-аминопропокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона



К раствору трет-бутил-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пропил)карбамата (94,00 мг, 0,218 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,0 мл) по каплям добавляли ТФК (1,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 4-(3-аминопропокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (40 мг, 62,34%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 332$.

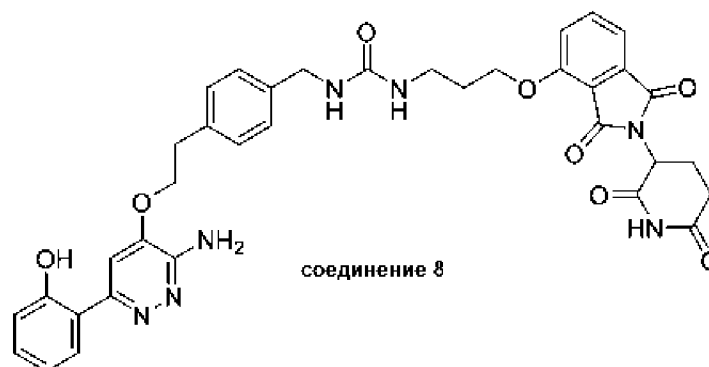
15 *Стадия 3: Получение N-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пропил)-1H-имидазол-1-карбоксамид*



Раствор 4-(3-аминопропокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (40,00 мг, 0,121 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,0 мл) обрабатывали карбонилдиимидазолом (39,15 мг, 0,241 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С в атмосфере сухого азота, затем добавляли ТЭА (12,22 мг, 0,121 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 0 °С и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного N-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пропил)-1H-имидазол-1-карбоксамид (80 мг) в виде белого твердого вещества. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+ = 426$.

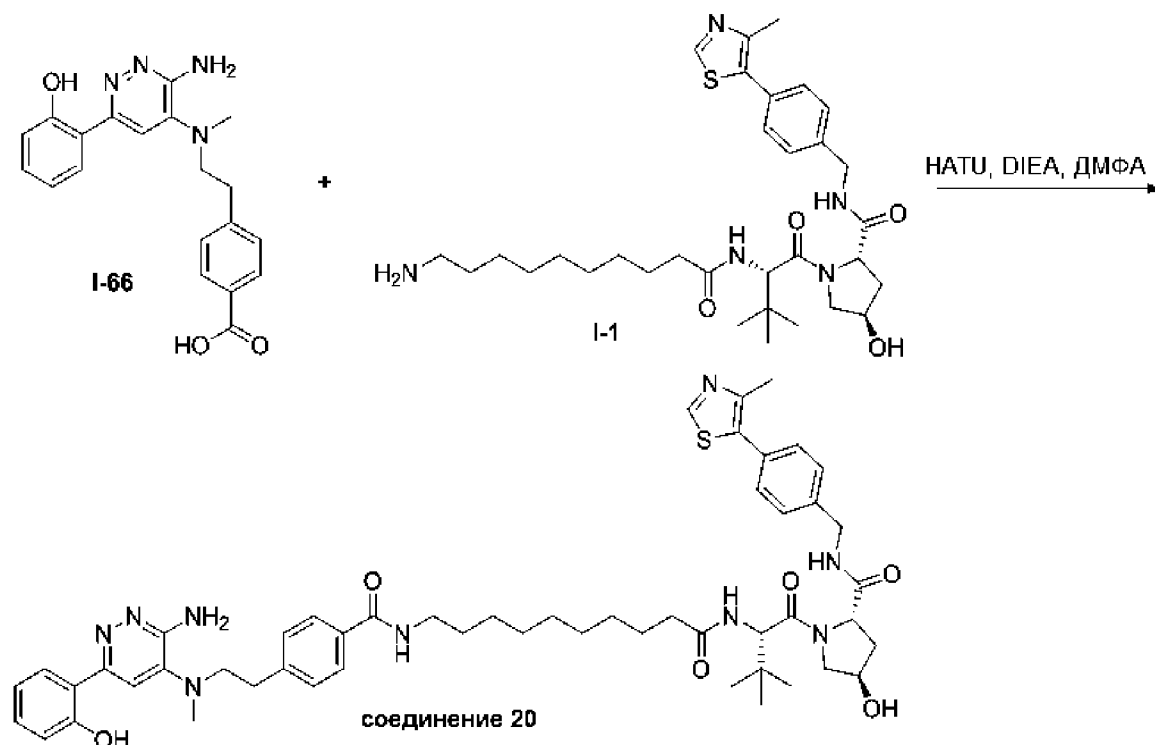
25

Стадия 4: Получение 1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-3-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пропил)мочевины (**соединение 8**)



- 5 К перемешиваемой смеси N-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пропил)-1H-имидазол-1-карбоксиамида (80,00 мг, 0,188 ммоль, 1,00 экв., неочищенный) и 2-(6-амино-5-[2-[4-(аминометил)фенил]этокси]пиридазин-3-ил)фенола (**1-65**, 40 мг, 0,188 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4,0 мл) по каплям добавляли ТЭА (40 мг, 0,564 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при
- 10 50 °С и затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 8** (20,4 мг) в виде грязновато-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,13 (с, 1H), 7,82 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,49 (дд, *J* = 13,6, 7,9 Гц, 2H), 7,33 (д, *J* = 7,8 Гц, 4H), 7,20 (д, *J* = 7,7 Гц, 3H), 6,96 (к, *J* = 7,7 Гц, 2H), 6,20 (д, *J* = 39,4 Гц, 2H), 5,09 (дд, *J* = 12,9, 5,4 Гц, 1H),
- 15 4,50 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,31 – 4,09 (м, 4H), 3,25 – 3,17 (м, 5H), 2,94 – 2,73 (м, 2H), 2,65 – 2,59 (м, 1H), 2,09 – 1,81 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺ = 694,20.

Пример 12. Получение (2S,4R)-1-[(2S)-2-(10-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](метил)амино]этил)фенил]формамидо]деканамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (соединение 20)



5

К перемешиваемому раствору (2S,4R)-1-((S)-2-(10-аминодеканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (I-1, 48 мг, 0,08 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (1,0 мл) добавляли HATU (30 мг, 0,080 ммоль, 1,20 экв.).

Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем добавляли 4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](метил)амино]этил)бензойную кислоту (I-66, 40 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (26 мг, 0,2 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали еще 2 часа при комнатной температуре. Затем напрямую очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 20** (3,6 мг, 5,71%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 14,31 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,58 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,34 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,91 – 7,84 (м, 2H), 7,76 – 7,74 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,43 – 7,37 (м, 4H), 7,32 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,26 – 7,24 (м, 1H), 6,91 – 6,87 (м, 2H), 6,12 (с, 2H), 5,14 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,47 – 4,39 (м, 2H), 4,35 (с, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,22-3,20 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,86 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,29 – 2,22 (м, 1H), 2,14 – 2,09 (м, 1H), 2,06 – 2,00 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,49 – 1,47 (м, 4H), 1,27 – 1,24 (м, 12H), 0,93 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 946,7

20

Следующие соединения в таблице D5 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 20**.

Таблица D5.

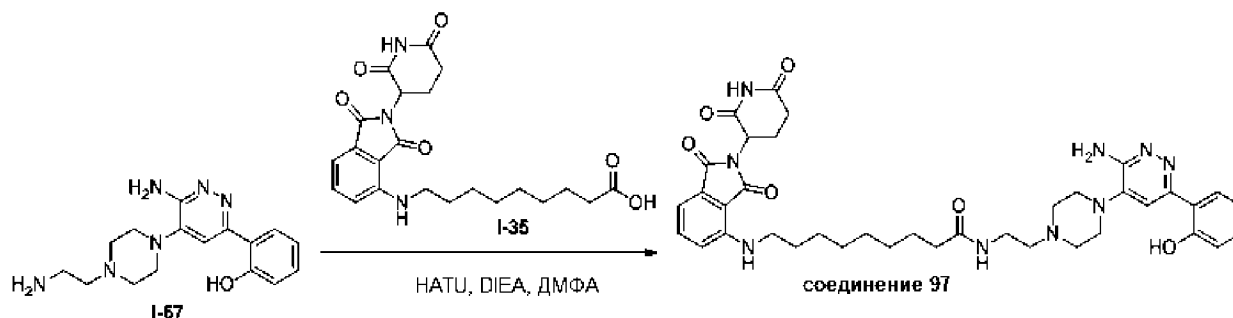
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
---	----------	----------------------	--------------------

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
134	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(10-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]амино]этил)фенил]формамидо]деканамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	932,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,03 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,56 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,37 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,83 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,82 – 7,67 (м, 2H), 7,47 – 7,41 (м, 3H), 7,40 – 7,36 (м, 4H), 7,16 (с, 2H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,01 – 6,84 (м, 2H), 5,12 (с, 1H), 4,54 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,49 – 4,32 (м, 3H), 4,31 – 4,07 (м, 1H), 3,75 – 3,64 (м, 4H), 3,27 – 3,20 (м, 2H), 3,02 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,32 – 2,19 (м, 1H), 2,18 – 1,99 (м, 2H), 1,96 – 1,84 (м, 1H), 1,49 (с, 4H), 1,33 – 1,19 (м, 10H), 0,93 (с, 9H).
144	(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(этил)амино)этил)бензамидо)деканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	960,6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,26 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,56 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,32 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,94 – 7,81 (м, 2H), 7,74 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,40 (к, J = 8,1 Гц, 4H), 7,32 – 7,19 (м, 3H), 6,93 – 6,85 (м, 2H), 6,12 (с, 2H), 5,12 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,48 – 4,38 (м, 2H), 4,37 – 4,32 (м, 1H), 4,26 – 4,16 (м, 1H), 3,68 – 3,60 (м, 2H), 3,44 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 3,38 – 3,35 (м, 2H), 3,24 – 3,16 (м, 2H), 2,78 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,16 – 1,97 (м, 2H), 1,92 – 1,87 (м, 1H), 1,50 – 1,46 (м, 4H), 1,27 – 1,22 (м, 10H), 1,04 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 0,93 (с, 9H).
242	(2S,4R)-1-((2S)-2-(4-(4-(2-((4-(3-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	1001,55	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,14 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 7,95 – 7,82 (м, 2H), 7,79 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,47 – 7,34 (м, 4H), 7,28 – 7,17 (м, 1H), 6,91 – 6,79 (м, 2H), 6,54 (дд, J = 6,1, 2,1 Гц, 1H), 6,16 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,59 – 4,32 (м, 6H), 4,32 – 4,15 (м, 3H), 3,66 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 3,28 – 3,22 (м, 2H), 3,01 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 2,62 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,45 (с, 4H), 2,40 – 2,33 (м, 5H), 2,30 – 1,79 (м, 12H), 1,69 – 1,58 (м, 2H), 0,94 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
234	(2S,4R)-1-((2S)-2-(5-(4-(2-((4-(3-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	1015,0	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,15 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 2H), 7,79 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,47 – 7,34 (м, 4H), 7,23 (ддд, J = 8,5, 7,1, 1,5 Гц, 1H), 6,92 – 6,79 (м, 2H), 6,54 (дд, J = 6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,16 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,97 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,75 – 4,10 (м, 9H), 3,66 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,25 (д, J = 11,5 Гц, 2H), 3,01 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 2,63 (с, 2H), 2,45 (с, 5H), 2,39 – 2,03 (м, 10H), 2,00 – 1,93 (м, 4H), 1,44 (д, J = 24,1 Гц, 4H), 0,94 (с, 9H).
260	(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)пиперазин-1-ил)пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	989,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,37 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,56 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,39 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,97 – 7,90 (м, 1H), 7,84 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,42 – 7,31 (м, 6H), 7,27 – 7,19 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,49 (с, 2H), 5,13 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,43 (тд, J = 7,1, 4,0 Гц, 4H), 4,35 (с, 1H), 4,22 (дд, J = 18,4, 5,5 Гц, 3H), 3,66 – 3,61 (м, 2H), 3,14 – 3,09 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,38 – 1,90 (м, 15H), 1,52 – 1,34 (м, 4H), 0,93 (с, 9H).
254	(2S,4R)-1-((S)-2-(15-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензамидо)пентадеканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1017,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,37 (шс, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 8,00 – 7,89 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 8,8, 5,1 Гц, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,52 – 7,32 (м, 6H), 7,24 (тд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,94 – 6,83 (м, 2H), 6,52 (с, 2H), 5,10 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,98 – 4,86 (м, 1H), 4,57 – 4,36 (м, 4H), 4,28 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,27 – 3,15 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,32 – 2,19 (м, 1H), 2,16 – 1,92 (м, 2H), 1,87 – 1,73 (м, 1H), 1,58 – 1,43 (м, 4H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,25 (с, 20H), 0,94 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
246	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N15-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентадекандиамид	1003,30	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,39 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,37 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,26 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,98 – 7,88 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,46 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,31 (м, 4H), 7,27 – 7,16 (м, 3H), 6,86 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,08 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,90 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,47 – 4,37 (м, 3H), 4,33 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 4,28 (к, J = 3,7 Гц, 1H), 4,22 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,60 (д, J = 3,3 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,23 – 2,07 (м, 4H), 2,06 – 1,87 (м, 2H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,52 – 1,42 (м, 4H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,22 (с, 18H), 0,85 (дд, J = 19,4, 6,6 Гц, 6H).
262	(2S,4R)-1-(((S)-2-(5-(4-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)пиперазин-1-ил)пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1003,50	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,42 – 8,34 (м, 2H), 7,97 – 7,91 (м, 1H), 7,78 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 – 7,41 (м, 2H), 7,40 – 7,31 (м, 4H), 7,27 – 7,19 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 6,49 (с, 2H), 5,10 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,90 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,42 (к, J = 7,7, 7,1 Гц, 3H), 4,30 – 4,21 (м, 3H), 3,60 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,43 – 1,98 (м, 15H), 1,79 (ддд, J = 12,8, 8,4, 4,6 Гц, 1H), 1,50 – 1,42 (м, 2H), 1,37 – 1,30 (м, 5H), 0,93 (с, 9H).

Пример 13. Получение N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)-9-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]нонанамида (соединение 97)



5

К раствору 9-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]нонановой кислоты (I-35, 110,00 мг, 0,256 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (2,00 мл) добавляли HATU (126,60 мг, 0,333 ммоль, 1,30 экв.), 2-[6-амино-5-[4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-ил]фенол (I-67, 96,63 мг, 0,307 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (99,31 мг, 0,768 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали смесь

при 25 °С в течение 1 часа. Затем очищали полученную смесь препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 97** (59,4 мг, 31,95%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 14,54 – 13,60 (м, 1H), 11,11 (с, 1H), 7,92 (дд, *J* = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,72 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,57 (дд, *J* = 8,6, 7,0 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,24 (тд, *J* = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,18 – 6,98 (м, 2H), 6,98 – 6,80 (м, 2H), 6,51 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,25 (с, 2H), 5,05 (дд, *J* = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,33 – 3,20 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 3,00 – 2,82 (м, 1H), 2,72 – 2,57 (м, 5H), 2,50 – 2,40 (м, 2H), 2,06 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,66 – 1,37 (м, 4H), 1,39 – 1,14 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР) *m/z*: [M+H]⁺ = 726,30

Следующие соединения в таблице Е1 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 97**.

10

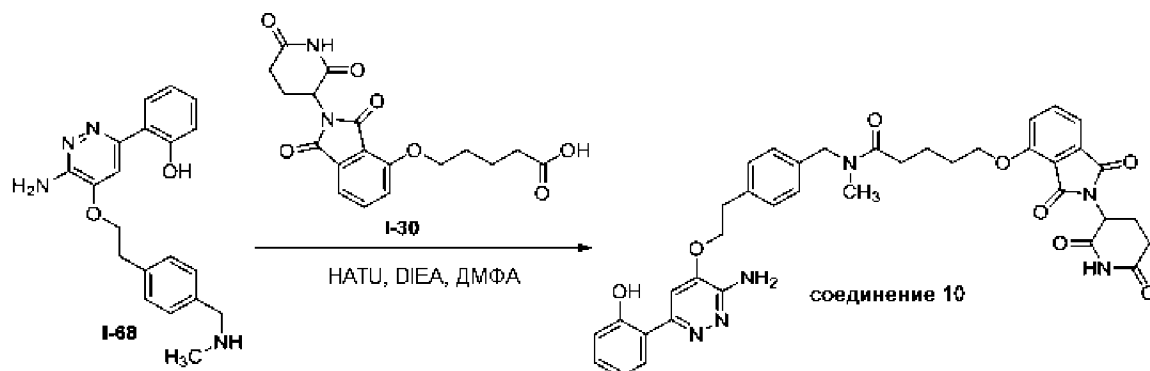
Таблица Е1.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) <i>m/z</i>	¹ H ЯМР
84	N-(2-(4-(3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)бутанамид	657,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 11,10 (с, 1H), 8,14 (с, 0,37H), 7,91 (дд, <i>J</i> = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,87 – 7,73 (м, 2H), 7,60 – 7,34 (м, 3H), 7,25 (тд, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,90 (ддд, <i>J</i> = 7,0, 3,7, 2,4 Гц, 2H), 6,23 (с, 2H), 5,08 (дд, <i>J</i> = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,24 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,24 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,10 (с, 4H), 2,89 (ддд, <i>J</i> = 16,9, 13,8, 5,3 Гц, 1H), 2,73 – 2,59 (м, 4H), 2,56 (д, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,49 (с, 2H), 2,32 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 2,02-1,94 (м, 3H)
85	N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)-7-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]гептанамид	699,40	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> 4) δ 7,76 (дд, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,71 – 7,62 (м, 2H), 7,43 (дд, <i>J</i> = 8,0, 4,7 Гц, 3H), 7,04 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 5,10 (дд, <i>J</i> = 12,7, 5,5 Гц, 1H), 4,24 (т, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,89 – 3,40 (м, 10H), 2,96 – 2,64 (м, 3H), 2,32 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 2,17 – 2,11 (м, <i>J</i> = 13,0, 5,5, 2,6 Гц, 1H), 1,91 – 1,85 (м, 2H), 1,76 – 1,68 (м, 2H), 1,65 – 1,53 (м, 2H), 1,48 – 1,42 (м, 2H), 1,42 – 1,36 (м, 2H)
88	N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)-11-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]ундеканамид	754,75	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> 4) δ 8,33 (с, 0,33H, FA), 7,79 (дд, <i>J</i> = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,59 – 7,47 (м, 2H), 7,27 (ддд, <i>J</i> = 8,6, 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,07 – 6,89 (м, 4H), 5,07 (дд, <i>J</i> = 12,3, 5,4 Гц, 1H), 4,62 (с, 3H), 4,61 (с, 2H), 3,54 – 3,13 (м, 5H), 2,93 – 2,53 (м, 8H), 2,24 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 2,22 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 1,63 (с, 4H), 1,34 (с, 11H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
89	N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)-5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентанамид (7,7 мг, 17,37%), 4-[4-[(диметиламино)метил]-3,5-диметоксифенил]-2-метил-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-1-он	671,50	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,38 (с, 0,33H, FA), 7,75 – 7,60 (м, 2H), 7,44 – 7,32 (м, 3H), 7,27 (тд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,99 – 6,86 (м, 2H), 5,08 (дд, J = 12,4, 5,5 Гц, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,26 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 3,44 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,27 – 3,07 (м, 3H), 2,95 – 2,70 (м, 9H), 2,41 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,21 – 2,04 (м, 1H), 1,98 – 1,89 (м, 4H)
90	N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)-8-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]окси]октанамид	713,45	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 7,82 – 7,66 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 18,7, 7,9 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,09 (дд, J = 12,3, 5,5 Гц, 1H), 4,18 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,42 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,24 (с, 4H), 2,81 (д, J = 15,4 Гц, 6H), 2,69 (к, J = 8,5, 7,0 Гц, 3H), 2,25 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,14 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 1,91 – 1,77 (м, 2H), 1,76 – 1,53 (м, 4H), 1,44 (с, 4H)
91	N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)-3-[2-(2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]амино]этокси)этокси]пропанамид	730,40	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,21 (с, 0,4H), 7,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 – 7,48 (м, 2H), 7,29 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,96-6,89 (м, 2H), 6,92-6,87 (м, 1H), 5,02 (дд, J = 12,4, 5,4 Гц, 1H), 3,78 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,78-3,62 (м, 2H), 3,67 (с, 4H), 3,50-3,43 (м, 4H), 3,41-3,30 (м, 4H), 3,01-2,90 (м, 4H), 2,87 – 2,60 (м, 4H), 2,59-2,51 (м, 1H), 2,50 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,07-2,00 (м, 1H)
92	N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)-11-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]ундеканамид	726,40	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (с, 0,22H, FA), 7,80 (дд, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,61 – 7,47 (м, 2H), 7,27 (ддд, J = 8,6, 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,03 – 6,89 (м, 3H), 6,81 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,04 (дд, J = 12,3, 5,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,41 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,19 (дд, J = 13,3, 6,3 Гц, 6H), 2,95 – 2,67 (м, 7H), 2,63 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,23 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 1,72 – 1,60 (м, 4H), 1,50 – 1,32 (м, 8H)

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
93	N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)-11-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]амино]ундеканамид	730,35	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 8,37 (с, 0,36 Н, FA), 7,79 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,50 (д, J = 6,5 Гц, 2Н), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 7,03 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 6,94 (д, J = 7,9 Гц, 2Н), 5,06 (д, J = 12,9 Гц, 1Н), 3,81 – 3,69 (м, 9Н), 3,55 – 3,49 (м, 3Н), 3,49 – 3,40 (м, 3Н), 3,20 (с, 4Н), 2,89 – 2,57 (м, 8Н), 2,50 (д, J = 7,1 Гц, 1Н), 2,13 (с, 1Н)
98	N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)-10-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил]амино]деканамид	740,45	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 7,75 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 7,55 (т, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,35 (т, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,06 – 6,96 (м, 4Н), 5,07 (дд, J = 12,3, 5,4 Гц, 1Н), 3,56 – 3,46 (м, 6Н), 3,35 – 3,25 (м, 6Н), 3,12 – 3,06 (м, 2Н), 2,97 – 2,68 (м, 3Н), 2,26 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 2,14 (с, 1Н), 1,70 – 1,62 (м, 4Н), 1,42 – 1,30 (м, 10Н)
99	N-(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-ил]этил)-11-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]амино]ундеканамид	754,50	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) δ 7,77 (дд, J = 8,3, 1,7 Гц, 1Н), 7,65 – 7,51 (м, 2Н), 7,31 (ддд, J = 8,6, 7,3, 1,6 Гц, 1Н), 7,02 – 6,91 (м, 3Н), 6,82 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1Н), 5,11 – 5,01 (м, 1Н), 3,49 (т, J = 6,3 Гц, 2Н), 3,36 (с, 3Н), 3,19 (т, J = 7,0 Гц, 2Н), 3,09 (д, J = 5,8 Гц, 4Н), 2,90 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 2,90 – 2,61 (м, 3Н), 2,25 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 2,17 – 2,11 (м, 1Н), 1,64 (т, J = 6,8 Гц, 4Н), 1,50 – 1,31 (м, 13Н)

Пример 14. Получение N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)-N-метилпентанамида (соединение 10)



- 5 К перемешиваемой смеси **I-68** (25,00 мг, 0,071 ммоль, 1,00 экв.) и 5-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]пентановой кислоты (**I-30**, 26,71 мг, 0,071 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (46,10 мг, 0,357 ммоль, 5,00 экв.) и HATU (32,55 мг, 0,086 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере сухого азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением **соединения 10** (16,5 мг, 32,87%) в виде белого твердого вещества.
- 10 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 14,05 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 7,96 – 7,74 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,57 – 7,32 (м, 4H), 7,27 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,89 (т, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,08 (дд, $J = 12,8, 5,4$ Гц, 1H), 4,69 – 4,41 (м, 4H), 4,36 – 4,11 (м, 2H), 3,13 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,84 (д, $J = 33,9$ Гц, 4H), 2,61 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 2,45 (д, $J = 8,9$ Гц, 3H), 2,09 – 2,01 (м, 1H), 1,89 – 1,65 (м, 4H).
- 15 ЖХМС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 707,25$.

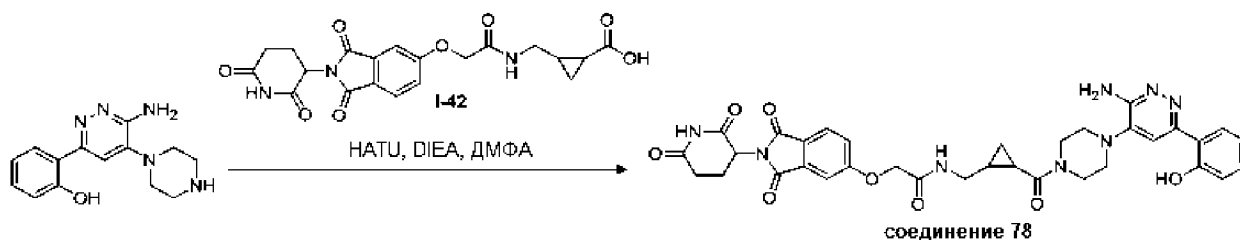
Следующие соединения в таблице E2 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 10**.

Таблица E2.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	^1H ЯМР
146	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пентанамид	706,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,33 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,34 – 8,17 (м, 1H), 7,89 (дд, $J = 8,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J = 8,6, 7,3$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J = 3,6$ Гц, 2H), 7,23 (тд, $J = 7,6, 7,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,20 – 7,11 (м, 4H), 6,93 – 6,82 (м, 2H), 6,09 (с, 2H), 5,08 (дд, $J = 12,8, 5,4$ Гц, 1H), 4,31 – 4,09 (м, 4H), 3,38 (д, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,90 – 2,83 (м, 1H), 2,81 – 2,74 (м, 2H), 2,64 – 2,53 (м, 2H), 2,21 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,02 (ддд, $J = 11,9, 6,3, 3,8$ Гц, 1H), 1,81 – 1,64 (м, 4H).

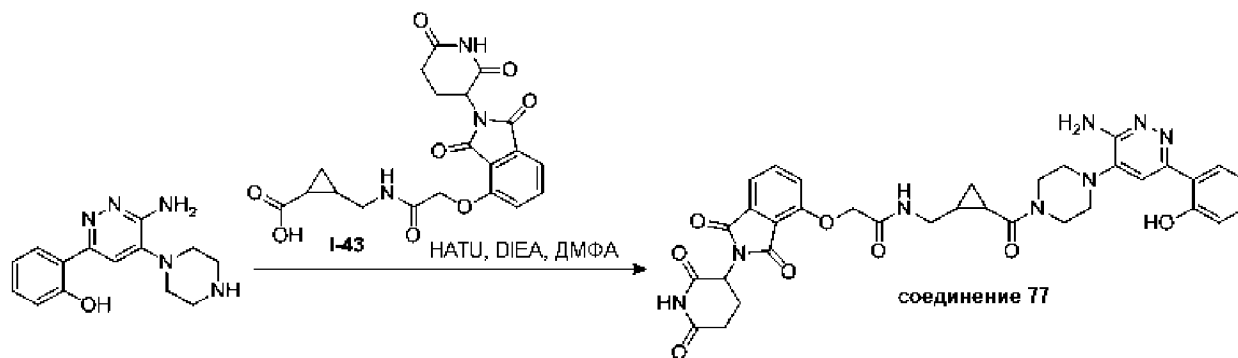
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
147	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)амино)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)пентанамид	692,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,10 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,85 – 7,77 (м, 1H), 7,51 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,19 (дд, J = 7,8, 6,0 Гц, 3H), 6,99 (с, 1H), 6,88 – 6,78 (м, 2H), 6,33 (с, 1H), 6,28 (с, 2H), 5,07 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,31 – 4,16 (м, 4H), 3,49 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 2,93 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,90 – 2,77 (м, 1H), 2,57 (дд, J = 18,9, 4,6 Гц, 2H), 2,22 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,07 – 1,97 (м, 1H), 1,74 (д, J = 5,5 Гц, 4H).

Пример 15. Получение N-[(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-карбонил]циклопропил)метил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамида (соединение 78)



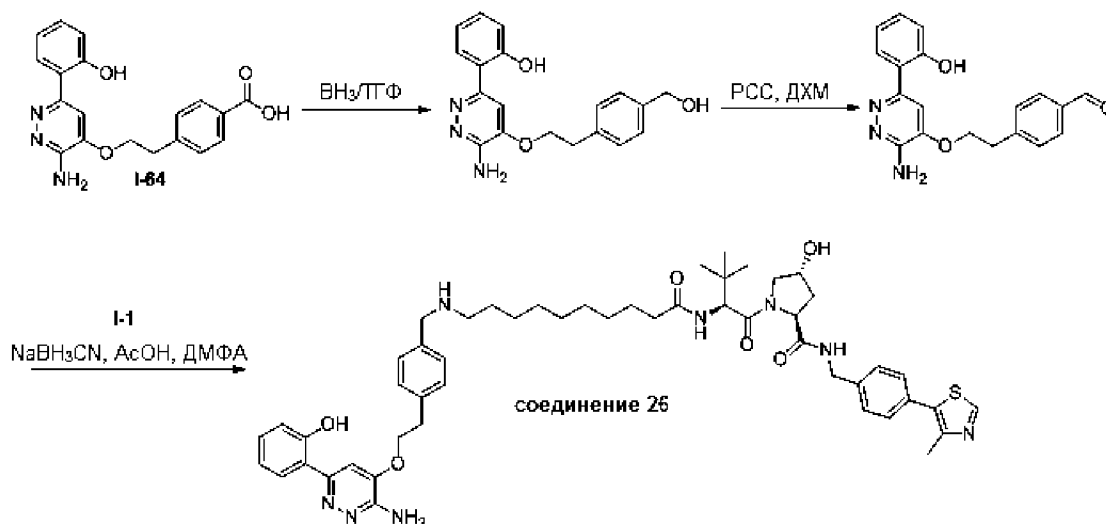
К перемешиваемой смеси 2-[6-амино-5-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенола (25,60 мг, 0,094 ммоль, 1,00 экв.) и 2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]ацетамидометил]циклопропан-1-карбоновой кислоты (**I-42**, 44,56 мг, 0,104 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (1,4 мл) по частям добавляли HATU (43,05 мг, 0,113 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (60,97 мг, 0,472 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 1 часа, затем очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 78** (21 мг, 31,53%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,07 (шс, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,10 – 7,62 (м, 3H), 7,62 – 7,04 (м, 4H), 6,87 (дд, J = 12,4, 7,5 Гц, 2H), 6,44 (с, 2H), 5,11 (дд, J = 12,5, 5,5 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,83 (д, J = 18,8 Гц, 3H), 3,62-3,11 (с, 8H), 3,25 – 2,69 (м, 1H), 2,10 (д, J = 12,4 Гц, 3H), 1,53 (с, 1H), 0,95 (д, J = 25,2 Гц, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 683,30.

Пример 16. Получение N-[(2-[4-[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]пиперазин-1-карбонил]циклопропил)метил]-2-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси]ацетамида (соединение 77)

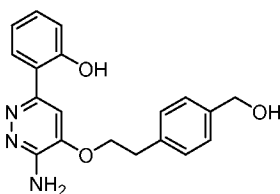


К перемешиваемой смеси 2-[6-амино-5-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенола (25,60 мг, 0,094 ммоль, 1,00 экв.) и 2-[(2-[(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]окси)ацетидам)метил]циклопропан-1-карбоновой кислоты (**I-43**, 44,56 мг, 0,104 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (1,4 мл) по частям добавляли HATU (43,05 мг, 0,113 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (60,97 мг, 0,472 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 1 часа в атмосфере сухого азота, затем напрямую очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 77** (12,5 мг, 18,73%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,14 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,36 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J = 21,1, 8,1$ Гц, 2H), 6,87 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,41 (с, 2H), 5,10 (дд, $J = 12,9, 5,4$ Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,68 (с, 1H), 3,57 - 3,42 (м, 3H), 3,31-3,14 (м, 4H), 2,95 - 2,80 (м, 1H), 2,68 (д, $J = 30,8$ Гц, 1H), 2,10 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 1,55 (к, $J = 7,4$ Гц, 1H), 0,99 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 0,95 - 0,74 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 683,15$.

Пример 17. Получение (2S,4R)-1-((S)-2-(10-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)деканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксиамида (соединение 26)

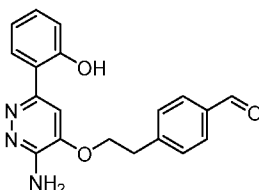


Стадия 1: Получение 2-(6-амино-5-(4-(гидроксиметил)фенэтокси)пиридазин-3-ил)фенола



К раствору 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензойной кислоты (**I-64**, 100,00 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор борана в ТГФ (10,00 мл, 104,49 ммоль, 367,14 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 8 часов и гасили водой. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре водой (10 мл) с получением 2-(6-амино-5-(4-(гидроксиметил)фенэтокси)пиридазин-3-ил)фенола (87,0 мг, 90%) в виде коричневого твердого вещества. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 337,10$.

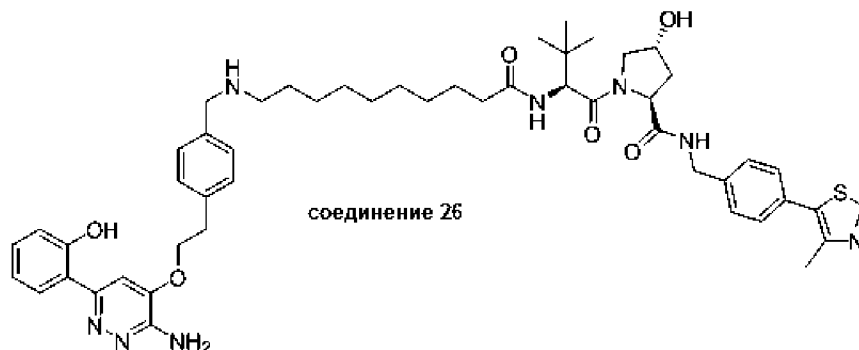
- 10 *Стадия 2: Получение 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензальдегида*



Получали смесь 2-(6-амино-5-(4-(гидроксиметил)фенэтокси)пиридазин-3-ил)фенола (50,00 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) и добавляли DMP (12,57 мг, 0,030 ммоль, 2,0 экв.).

- 15 Перемешивали смесь при 25 °С в течение ночи, затем экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали продукт хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 50% до 100%, с получением 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензальдегида (25,1 мг, 50%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 336,25$.

- 25 *Стадия 3: Получение (2S,4R)-1-((S)-2-(10-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)деканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (соединение 26)*



К перемешиваемому раствору 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензальдегида (25,00 мг, 0,075 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли (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 (**I-1**, 49,19 мг, 0,082 ммоль, 1,10 экв.) и АсОН (0,23 мг, 0,14 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере сухого азота. Перемешивали смесь в течение 2 часов и затем добавляли NaBH_3CN (9,42 мг, 0,15 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали раствор при комнатной
- 5 температуре в течение 2 часов, затем добавляли воду (5 мл) и экстрагировали полученную смесь ДХМ (3 x 20 мл). Объединяли органические слои и промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением
- 10 (2S,4R)-1-((S)-2-(10-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)деканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (**соединение 26**, 10,3 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 14,37 (шс, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,59 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50 – 7,31 (м, 7H), 7,30 – 7,12 (м, 1H), 6,94 – 6,81 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,12 (с, 1H), 4,78 – 4,02 (м, 7H), 3,81 (с, 1H), 3,71-3,60 (м, 1H), 3,13 (т, $J =$
- 15 6,7 Гц, 2H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,36 – 1,79 (м, 5H), 1,60-1,46 (м, 4H), 1,24-1,03 (м, 11H), 0,94 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+2\text{H}]^{2+} = 460,45$.

Следующие соединения в таблице Е3 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 26**.

Таблица Е3.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	^1H ЯМР
122	4-[3-([4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил)метил]амино)пропокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	651,35	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,36 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,00 – 7,89 (м, 1H), 7,81 (дд, $J = 8,5$, 7,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,38 – 7,30 (м, 4H), 7,27 – 7,19 (м, 1H), 6,87 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,08 (дд, $J = 12,7$, 5,4 Гц, 1H), 4,44 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,28 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,12 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,95 – 2,80 (м, 1H), 2,75 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,68 – 2,53 (м, 1H), 2,52 – 2,46 (м, 1H), 2,08 – 1,89 (м, 3H)
115	4-[2-([4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил)метил]амино)этокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	637,15	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 14,01– 14,61 (с, 1H), δ 11,11 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 – 7,91 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,53 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,39 – 7,28 (м, 4H), 7,23 (м, 1H), 6,87 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,09 (м, 1H), 4,45 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 4,29 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,13 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,96 – 2,82 (м, 3H), 2,62 (с, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,03 (м, 1H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
112	4-[[5-([4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]амино)пентил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	678,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,32 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 7,93 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 – 7,54 (м, 2H), 7,39 – 7,28 (м, 4H), 7,28 – 7,19 (м, 1H), 7,09 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 6,56 – 6,46 (м, 3H), 5,05 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,51 (с, 1H), 3,29 (с, 2H), 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,92 – 2,88 (м, 1H), 2,71 – 2,53 (м, 4H), 2,03 (ддт, J = 12,7, 7,6, 4,2 Гц, 1H), 1,54 (dp, J = 27,9, 7,3 Гц, 4H), 1,42 – 1,29 (м, 2H).
107	4-[[4-([4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]амино)бутил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	664,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,34 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 – 7,90 (м, 1H), 7,65 – 7,50 (м, 2H), 7,40 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,23 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,91 – 6,83 (м, 2H), 6,57 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 6,49 (с, 2H), 5,05 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,46 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,14 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,95 – 2,83 (м, 1H), 2,71 (с, 2H), 2,63 – 2,51 (м, 2H), 2,10 – 1,95 (м, 1H), 1,60 (с, 4H).
108	4-[[3-([4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]амино)пропил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион, соль с муравьиной кислотой	650,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,35 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,97 – 7,90 (м, 1H), 7,63 – 7,54 (м, 2H), 7,35 (к, J = 8,0 Гц, 4H), 7,23 (тд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 8,1, 6,8 Гц, 2H), 6,76 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 6,50 (с, 2H), 5,05 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,75 (д, J = 15,0 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,88 (ддд, J = 17,6, 13,9, 5,2 Гц, 1H), 2,68 – 2,55 (м, 2H), 2,54 (с, 2H), 2,07 – 1,98 (м, 1H), 2,10 – 2,09 (м, 1H), 1,77 (т, J = 6,8 Гц, 2H).

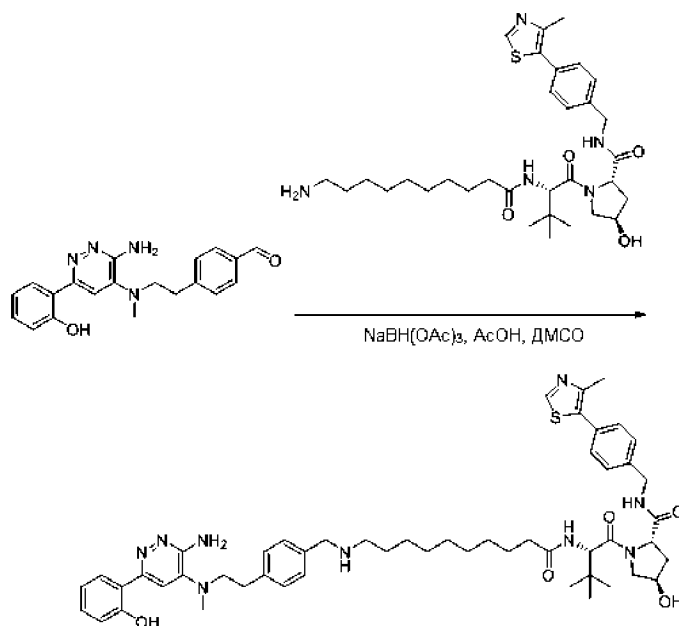
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
109	4-[[2-([4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]амино)этил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион, соль с муравьиной кислотой	636,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,36 (с, 1H), 11,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (ддд, J = 8,2, 4,6, 1,6 Гц, 1H), 7,61 – 7,47 (м, 2H), 7,37 – 7,26 (м, 4H), 7,23 (ддд, J = 8,5, 7,1, 1,6 Гц, 1H), 7,11 – 6,93 (м, 2H), 6,91 – 6,72 (м, 3H), 6,49 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 5,08 (тд, J = 13,5, 5,4 Гц, 1H), 4,43 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 1H), 3,58 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 3,36 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,10 (дт, J = 9,2, 6,9 Гц, 2H), 2,89 (ддд, J = 17,4, 13,5, 5,7 Гц, 1H), 2,73 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 2,64 – 2,52 (м, 2H), 2,45 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 1,50 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 1,41 (к, J = 7,5, 6,8 Гц, 1H).
113	4-((5-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)(метил)амино)пентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	693,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,32 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,24 (дд, J = 7,7, 2,1 Гц, 2H), 6,92 – 6,82 (м, 2H), 6,48 (с, 2H), 5,07 (дд, J = 12,9, 5,3 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,19 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,88 (ддд, J = 18,5, 14,2, 5,5 Гц, 1H), 2,71 – 2,53 (м, 2H), 2,33 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 2,09 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 2,07 – 1,96 (м, 1H), 1,75 (п, J = 6,7 Гц, 2H), 1,61 – 1,37 (м, 4H).
116	5-((5-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)пентил)окси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион; бис-соль с муравьиной кислотой	679,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,30 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,34 (с, 2H, FA), 7,98 – 7,89 (м, 1H), 7,83 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,42 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,39 – 7,28 (м, 5H), 7,27 – 7,18 (м, 1H), 6,92 – 6,91 (м, 2H), 6,49 (с, 2H), 5,12 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,46 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,17 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,96 – 2,81 (м, 1H), 2,66 – 2,53 (м, 4H), 2,10 – 2,00 (м, 1H), 1,82 – 1,67 (м, 2H), 1,60 – 1,36 (м, 4H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
117	5-[[5-([4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]амино)пентил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	678,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,06 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 – 7,89 (м, 1H), 7,63 – 7,52 (м, 2H), 7,48 – 7,34 (м, 4H), 7,24 (тд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,92 – 6,80 (м, 3H), 6,50 (с, 2H), 5,03 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,47 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,15 (т, J = 6,2 Гц, 4H), 2,97 – 2,79 (м, 1H), 2,73 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,61 (с, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,04 – 1,94 (м, 1H), 1,58 (с, 4H), 1,41 (д, J = 7,9 Гц, 2H).
127	4-[3-(1-[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]азетидин-3-ил)пропокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	691,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,35 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,16 (с, 1H, соль FA), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 – 7,76 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,27 – 7,18 (м, 3H), 6,87 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,44 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,41 – 3,35 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,90 – 2,81 (м, 1H), 2,81 (т, 2H), 2,64 – 2,53 (м, 1H), 2,48 – 2,36 (м, 2H), 2,06 – 1,99 (м, 1H), 1,71 – 1,65 (м, 4H).
126	4-[2-(4-[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]пиперазин-1-ил)этокси]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	706,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (с, 1H), 9,86 (шс, 1H), 7,93 – 7,69 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,58 – 7,23 (м, 7H), 7,23 – 6,86 (м, 4H), 5,09 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,78 – 4,01 (м, 4H), 4,02 – 3,47 (м, 4H), 3,34 – 3,23 (м, 4H), 3,18 (т, J = 6,8 Гц, 4H), 2,94 – 2,82 (м, 1H), 2,69 – 2,53 (м, 3H), 2,46 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 2,07 – 1,97 (м, 1H).

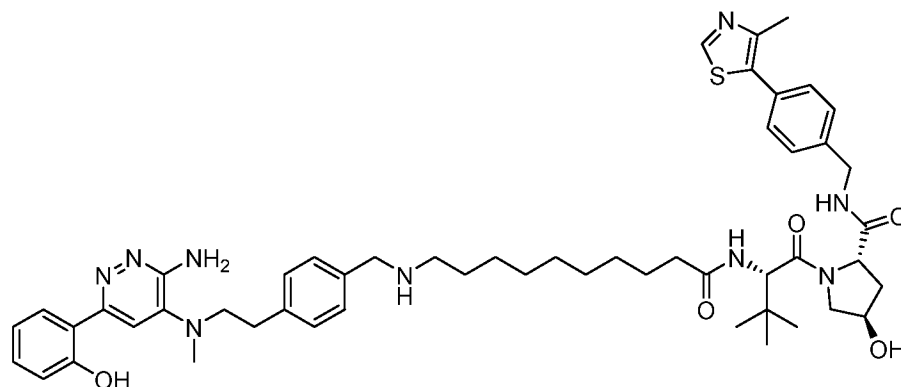
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
120	3-(5-[[5-([4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]амино)пентил]амино]-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)пиперидин-2,6-дион	678,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,35 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,96 - 7,89 (м, 1H), 7,80 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,42 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,23 (м, 2H), 6,96 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,88 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,85 (дд, J = 12,2, 5,4 Гц, 1H), 4,46 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,26 - 3,18 (м, 2H), 3,15 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,99 - 2,86 (м, 1H), 2,74 (м, 2H), 2,66 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 2,45 - 2,31 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 1,60 (м, 4H), 1,44 - 1,36 (м, 2H).
121	4-(4-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)бутокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	665,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,35 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,96 - 7,89 (м, 1H), 7,81 (дд, J = 8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,50 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,45 - 7,40 (м, 2H), 7,38 - 7,32 (м, 2H), 7,23 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,92 - 6,82 (м, 2H), 6,48 (с, 2H), 5,07 (дд, J = 12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,21 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,13 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,88 (ддд, J = 16,7, 13,6, 5,3 Гц, 1H), 2,78 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 2,70 - 2,53 (м, 1H), 2,42 - 2,27 (м, 1H), 2,12 - 1,94 (м, 1H), 1,81 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,71 (д, J = 7,3 Гц, 2H).
151	5-[[5-([4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил](метил)амино)пентил]амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион	691,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,93 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,29 (м, 2H), 7,27 - 7,18 (м, 3H), 7,14 - 7,07 (м, 1H), 6,97 - 6,92 (м, 1H), 6,92 - 6,80 (м, 3H), 6,50 (с, 2H), 5,02 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,18 - 3,08 (м, 4H), 2,90 - 2,80 (м, 1H), 2,62 - 2,51 (м, 2H), 2,30 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,07 (с, 3H), 2,04 - 1,93 (м, 1H), 1,62 - 1,43 (м, 4H), 1,43 - 1,29 (м, 2H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
156	4-((5-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)(метил)амино)пентил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, формиат	692,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,36 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,61 – 7,53 (м, 2H), 7,36 – 7,29 (м, 2H), 7,27 – 7,18 (м, 3H), 7,08 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,91 – 6,82 (м, 2H), 6,56 – 6,51 (м, 1H), 6,50 (с, 2H), 5,05 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,31 – 3,23 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,94 – 2,81 (м, 1H), 2,62 – 2,53 (м, 2H), 2,34 – 2,26 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 2,05 – 1,96 (м, 1H), 1,62 – 1,43 (м, 4H), 1,40 – 1,32 (м, 2H).

Получение ((2S,4R)-1-((S)-2-(10-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензил)амино)деканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (соединение 131)



Стадия 1: Получение (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(10-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензил)амино)деканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-*N*-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (**соединение 131**).



К перемешиваемой смеси 4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензальдегида (20,00 мг, 0,057 ммоль, 1,00 экв.) и (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(10-аминодеканамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-*N*-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (41,32 мг, 0,069 ммоль, 1,20 экв.) в ДМСО (1,00 мл) добавляли АсОН (10,34 мг, 0,172 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре и затем добавляли NaBH(OAc)₃ (73,00 мг, 0,344 ммоль, 6,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографической колонки (колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40 В до 50 В за 10 мин; 254/220 нм; RT₁: 9,03). В результате получали указанное в заголовке соединение (2,1 мг, 3,62%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,34 (шс, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,56 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,90 – 7,79 (м, 2H), 7,47 – 7,34 (м, 5H), 7,28 – 7,15 (м, 5H), 6,91 – 6,85 (м, 2H), 6,09 (с, 2H), 5,12 (с, 1H), 4,54 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,48 – 4,39 (м, 2H), 4,35 (с, 1H), 4,21 (дд, J = 15,9, 5,4 Гц, 1H), 3,80 – 3,58 (м, 4H), 3,47 – 3,35 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,80 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,44 (с, 4H), 2,35 – 1,82 (м, 5H), 1,52 – 1,39 (м, 3H), 1,23 (с, 11H), 0,93 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺ = 932,50.

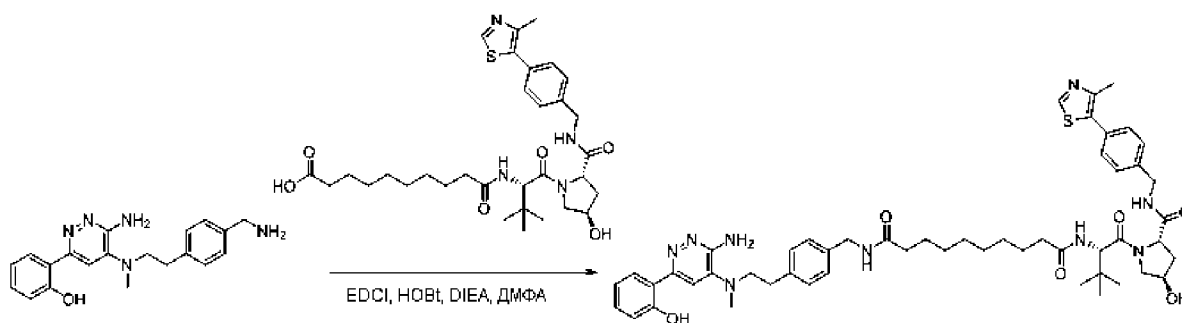
Следующие соединения в таблице Е4 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 131**.

Таблица Е4.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ Н ЯМР
139	(2S,4R)-1-((S)-2-(10-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)амино)этил)бензил)амино)деканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	918,5	¹ Н ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 8,88 (с, 1H), 7,63 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,50 – 7,37 (м, 4H), 7,36 – 7,25 (м, 4H), 7,24 – 7,12 (м, 1H), 6,94 – 6,76 (м, 3H), 4,73 (с, 1H), 4,61 – 4,55 (м, 1H), 4,54 – 4,46 (м, 2H), 4,39 – 4,26 (м, 1H), 3,93 – 3,86 (м, 1H), 3,85 – 3,73 (м, 3H), 3,68 – 3,55 (м, 2H), 3,07 – 2,96 (м, 2H), 2,65 – 2,53 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,37 – 2,16 (м, 3H), 2,14 – 1,99 (м, 1H), 1,69 – 1,55 (м, 2H), 1,54 – 1,43 (м, 2H), 1,30 (с, 10H), 1,05 (с, 9H).
166	4-(4-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)амино)этил)бензил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	704,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 15,16 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 7,95 – 7,84 (м, 1H), 7,74 – 7,63 (м, 1H), 7,43 – 7,31 (м, 2H), 7,28 (с, 4H), 7,19 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,82 (ддд, J = 7,4, 3,9, 2,6 Гц, 2H), 6,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,27 (с, 2H), 5,09 (дд, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,53 (дд, J = 13,1, 6,4 Гц, 2H), 3,35 – 3,29 (м, 4H), 2,94 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,85 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 2,71 – 2,57 (м, 3H), 2,54 (с, 6H), 2,47 (с, 1H), 2,11 – 1,93 (м, 1H).
160	4-(4-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, диформиат	718,2	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,10 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 7,93 – 7,84 (м, 1H), 7,77 – 7,64 (м, 1H), 7,36 (дд, J = 15,4, 8,3 Гц, 3H), 7,28 – 7,11 (м, 5H), 6,94 – 6,81 (м, 2H), 6,09 (с, 2H), 5,09 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,21 (с, 7H), 2,94 (с, 3H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 4H), 2,59 (д, J = 5,9 Гц, 5H), 2,45 (с, 4H), 2,02 (д, J = 12,1 Гц, 1H).

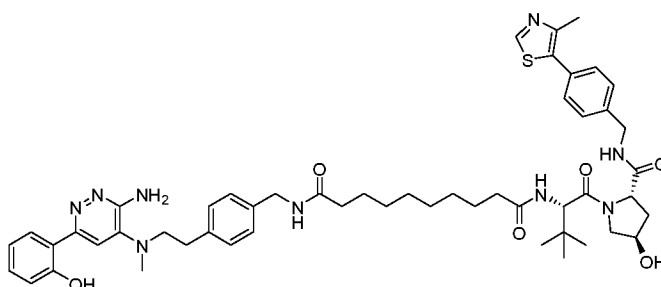
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
158	4-(5-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)этил)-2,5-диазабицикло[2,2,1]гептан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	717,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,64 – 7,57 (м, 2H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,43 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 2H), 7,27 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,94 – 6,86 (м, 2H), 6,75 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,49 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,00 (с, 1H), 3,51 (с, 4H), 3,25 (с, 4H), 3,17 (т, J = 6,5 Гц, 3H), 2,91 – 2,83 (м, 1H), 2,64 – 2,55 (м, 1H), 2,14 – 2,00 (м, 3H).
143	4-(4-(1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)азетидин-3-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион	717,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,35 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 7,97 – 7,90 (м, 1H), 7,71 (дд, J = 8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,40 – 7,31 (м, 4H), 7,24 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,91 – 6,83 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,47 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,33 (с, 5H), 3,15 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,94 – 2,80 (м, 1H), 2,64 – 2,50 (м, 2H), 2,49 (с, 4H), 2,02 (дд, J = 10,0, 5,1 Гц, 1H).
261	(2S,4R)-1-((S)-2-(15-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)пентадеканамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1003,70	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,39 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,00 – 7,89 (м, 1H), 7,79 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,41 – 7,30 (м, 4H), 7,30 – 7,15 (м, 3H), 6,96 – 6,73 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,11 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,00 – 4,78 (м, 1H), 4,59 – 4,33 (м, 4H), 4,28 (с, 1H), 3,73 – 3,45 (м, 4H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,46 – 2,40 (м, 6H), 2,23 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 2,15 – 1,89 (м, 2H), 1,80 (тд, J = 8,4, 4,3 Гц, 1H), 1,58-1,42(м, 3H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 4H), 1,23 (с, 20H), 0,94 (с, 9H).

Получение N'-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](метил)амино)этил]фенил]метил]-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]декандиамида (соединение 132)



Стадия 1: Получение N'-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](метил)амино]этилфенил]метил]-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]декандиамида

5 (соединение 132)



Раствор 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-оксодекановой кислоты (9,99 мг, 0,016 ммоль, 1,00 экв.), EDCI (6,23 мг, 0,033 ммоль, 2,00 экв.), HOBT (4,39 мг, 0,033 ммоль, 2,00 экв.) и DIEA (6,30 мг, 0,049 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (1,00 мл) перемешивали в течение 20 минут при 25 °С. Затем по каплям добавляли 2-[6-амино-5-((2-[4-(аминометил)фенил]этил)(метил)амино)пиридазин-3-ил]фенол (5,68 мг, 0,016 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (0,5 мл) при 25 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 25 °С.

Фильтровали реакционную смесь и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05%FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин.) с получением N'-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил](метил)амино]этилфенил]метил]-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]декандиамида (**соединение 132**, 4,2 мг, 27,31%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,34 (шс, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,20 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,95 – 7,80 (м, 2H), 7,48 – 7,34 (м, 5H), 7,30 – 7,09 (м, 5H), 6,95 – 6,83 (м, 2H), 6,10 (с, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,55 – 4,35 (м, 4H), 4,25 – 4,21 (м, 3H), 3,66 (с, 2H), 3,39 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,79 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,34 – 2,18 (м, 1H), 2,11 – 2,01 (м, 4H), 1,97 – 1,83 (м, 1H), 1,49 (с, 4H), 1,27 – 1,20 (м, 8H), 0,94 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ = 946,45.

Следующие соединения в таблице E5 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 132**.

Таблица Е5.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
133	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензил)-N17-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)гептадекандиамид	1044,6	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,99 (с, 1H), 8,62 – 8,50 (м, 1H), 8,25 – 8,11 (м, 1H), 7,85 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,66 (шс, 1H), 7,39 – 7,36 (м, 6H), 7,19 – 7,10 (м, 4H), 6,96 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 6,54 (шс, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,59 – 4,32 (м, 4H), 4,21 (дд, J = 21,4, 5,7 Гц, 3H), 3,66– 3,61 (м, 4H), 3,05 (с, 3H), 2,85 (дд, J = 18,0, 9,9 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,27– 2,24 (м, 1H), 2,08 (к, J = 11,0, 9,1 Гц, 4H), 2,03 – 1,83 (м, 1H), 1,48 (с, 4H), 1,28 – 1,26 (м, 22H), 0,94 (с, 9H).
136	N'-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]амино)этил]фенил]метил]-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]гептадекандиамид	1030,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,98 (с, 1H), 8,55 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,24 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,75 (м, 2H), 7,52 – 7,33 (м, 4H), 7,32 – 7,12 (м, 5H), 6,99 (с, 1H), 6,86 – 6,77 (м, 2H), 6,45 – 6,11 (м, 3H), 5,11 (с, 1H), 4,54 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,49 – 4,38 (м, 2H), 4,35 (с, 1H), 4,28 – 4,15 (м, 3H), 3,71 – 3,60 (м, 2H), 3,55 – 3,46 (м, 2H), 2,93 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,30 – 2,19 (м, 1H), 2,13 – 2,08 (м, 3H), 2,05 – 1,96 (м, 1H), 1,96 – 1,85 (м, 1H), 1,55 – 1,38 (м, 4H), 1,29 – 1,18 (м, 22H), 0,97 – 0,85 (м, 9H).
140	N'-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]амино)этил]фенил]метил]-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]декандиаамид	932,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,95 (с, 1H), 8,56 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,32 – 8,17 (м, 1H), 7,98 – 7,75 (м, 2H), 7,50 – 7,34 (м, 4H), 7,33 – 7,24 (м, 2H), 7,23 – 7,13 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 6,89 – 6,76 (м, 2H), 6,40 – 6,19 (м, 3H), 5,14 (с, 1H), 4,56 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,49 – 4,32 (м, 3H), 4,31 – 4,16 (м, 3H), 3,75 – 3,59 (м, 2H), 3,58 – 3,41 (м, 2H), 2,93 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,21 – 2,05 (м, 4H), 2,03 – 1,97 (м, 1H), 1,96 – 1,84 (м, 1H), 1,62 – 1,40 (м, 4H), 1,23 (с, 8H), 0,92 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
138	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N10-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пиррол идин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)декандиамид	933,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,39 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,26 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 – 7,30 (м, 6H), 7,20 (дд, J = 12,1, 7,7 Гц, 3H), 6,87 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,13 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,48 – 4,38 (м, 4H), 4,35 (с, 1H), 4,26 – 4,16 (м, 3H), 3,71 – 3,60 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,25 (дт, J = 14,7, 7,5 Гц, 1H), 2,10 (дд, J = 13,4, 5,9 Гц, 4H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,59 – 1,38 (м, 4H), 1,23 (с, 8H), 0,93 (с, 9H).
159	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N15-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пиррол идин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N1-метилпентадекандиамид	1017,3	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,39 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,58 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 13,6, 6,1 Гц, 6H), 7,24 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,88 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,52 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 5,13 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 4,44 (д, J = 11,6 Гц, 5H), 4,35 (с, 1H), 4,21 (дд, J = 15,9, 5,4 Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,87 (с, 2H), 2,79 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,38 – 2,20 (м, 3H), 2,15 – 1,97 (м, 2H), 1,92 (дд, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 1,48 (с, 4H), 1,22 (д, J = 11,2 Гц, 18H), 0,93 (с, 9H).
197	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N15-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N1-метилпентадекандиамид	1031,7	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,46 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,45 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,54 – 7,41 (м, 6H), 7,30 (ддд, J = 8,6, 7,2, 1,5 Гц, 1H), 7,22 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 6,94 (дд, J = 8,1, 6,9 Гц, 2H), 6,59 (с, 2H), 5,21 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,00 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,72 – 4,51 (м, 6H), 4,35 (с, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,19 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,86 (с, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,52 (ддд, J = 22,3, 14,8, 7,5 Гц, 3H), 2,40 – 2,15 (м, 2H), 1,86 (ддд, J = 12,9, 8,5, 4,6 Гц, 1H), 1,53 (д, J = 7,0 Гц, 4H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,29 (д, J = 10,6 Гц, 18H), 1,00 (с, 9H).

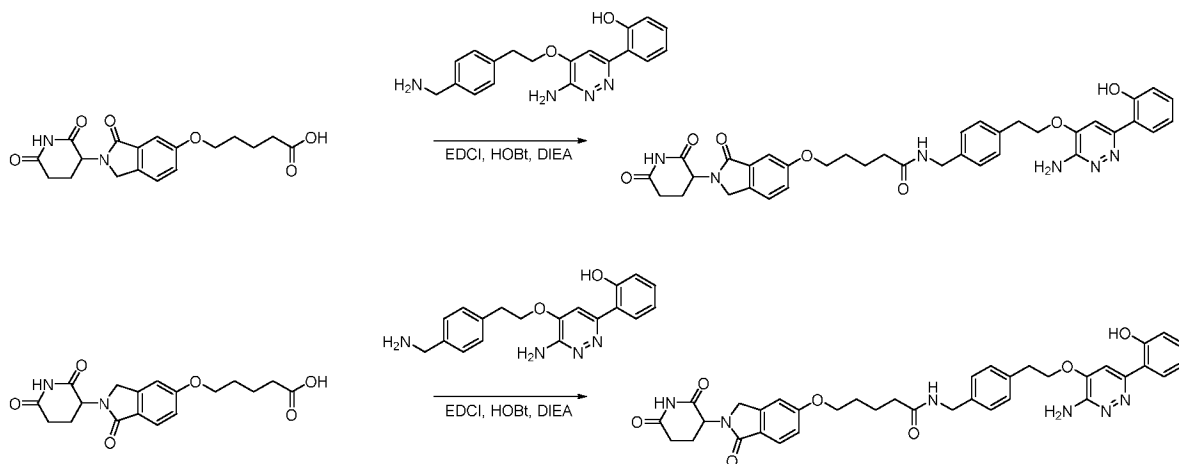
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
214	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N16-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)гексадекандиамид	1031,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,37 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,25 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,47 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,30 (м, 4H), 7,27 – 7,14 (м, 3H), 6,91 – 6,82 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,09 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,97 – 4,85 (м, 1H), 4,51 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,47 – 4,37 (м, 3H), 4,27 (с, 1H), 4,22 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,65 – 3,57 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,30 – 2,18 (м, 1H), 2,15 – 2,04 (м, 3H), 2,07 – 1,96 (м, 1H), 1,84 – 1,73 (м, 1H), 1,52 – 1,47 (м, 4H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,22 (с, 20H), 0,93 (с, 9H).
215	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N16-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N1-метилгексадекандиамид	1045,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,37 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,47 – 7,30 (м, 6H), 7,27 – 7,18 (м, 1H), 7,18 – 7,10 (м, 2H), 6,91 – 6,82 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,10 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,98 – 4,85 (м, 1H), 4,55 – 4,37 (м, 6H), 4,27 (с, 1H), 3,63 – 3,57 (м, 2H), 3,16 – 3,08 (м, 2H), 2,87 (с, 2H), 2,78 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,37 – 2,18 (м, 3H), 2,15 – 1,94 (м, 2H), 1,84 – 1,73 (м, 1H), 1,53 – 1,43 (м, 4H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,25 – 1,18 (м, 20H), 0,93 (с, 9H).
223	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N16-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N1-метилгексадекандиамид	1031,35	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,39 (шс, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46 – 7,32 (м, 6H), 7,27 – 7,19 (м, 1H), 7,19 – 7,11 (м, 2H), 6,91 – 6,83 (м, 2H), 6,52 (с, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,59 – 4,30 (м, 8H), 4,28 – 4,15 (м, 1H), 3,66 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,38 – 2,18 (м, 3H), 2,16 – 1,98 (м, 2H), 1,96 – 1,84 (м, 1H), 1,49 (с, 4H), 1,22 (д, J = 8,9 Гц, 20H), 0,94 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
198	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N11-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)ундекандиамид	961,30	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 (с, 1H), 8,41 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,34 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 – 7,31 (м, 6H), 7,29 – 7,16 (м, 3H), 6,95 – 6,87 (м, 2H), 4,94 – 4,86 (м, 1H), 4,51 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,47 – 4,40 (м, 3H), 4,29 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,23 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,61 (д, J = 3,1 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,29 – 2,18 (м, 1H), 2,16 – 2,00 (м, 4H), 1,85 – 1,75 (м, 1H), 1,58 – 1,42 (м, 4H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,23 (с, 10H), 0,93 (с, 9H).
227	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N17-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N1-метилгептадекандиамид	530,70 (M/2+H)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,99 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,62 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 – 7,49 (м, 1H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,41 – 7,29 (м, 5H), 7,15 (к, J = 9,3, 8,3 Гц, 2H), 7,04 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,96 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,92 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,61 – 4,48 (м, 4H), 4,46 (с, 1H), 4,42 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 3,64 – 3,55 (м, 2H), 3,51 (с, 1H), 3,14 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,87 (с, 2H), 2,78 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,34 – 2,21 (м, 3H), 2,12 – 1,98 (м, 2H), 1,83 – 1,75 (м, 1H), 1,55 – 1,42 (м, 4H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,31 – 1,13 (м, 22H), 0,93 (с, 9H).
228	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N17-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-N1-метилгептадекандиамид	1045,60	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,56 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 – 7,33 (м, 6H), 7,23 (тд, J = 8,3, 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 6,86 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 6,52 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 5,12 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,4 Гц, 2H), 4,49 – 4,38 (м, 5H), 4,35 (с, 1H), 4,21 (дд, J = 15,9, 5,5 Гц, 1H), 3,65 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,86 (с, 2H), 2,78 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,33 – 2,23 (м, 3H), 2,12 – 2,00 (м, 2H), 1,93 – 1,86 (м, 1H), 1,55 – 1,41 (м, 4H), 1,31 – 1,15 (м, 22H), 0,93 (с, 9H).

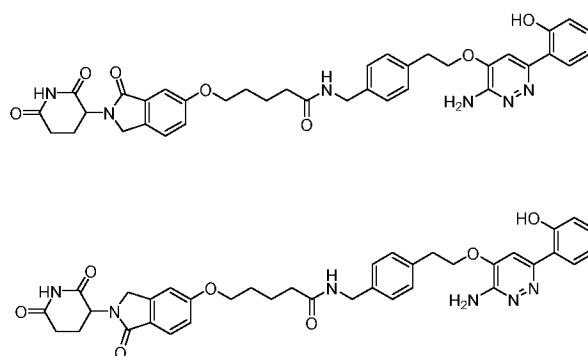
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
255	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)(метил)амино)этил)бензил)-N15-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)пентадекандиамид	1029	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,34 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,20 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,50 – 7,09 (м, 10H), 6,95 – 6,83 (м, 2H), 6,10 (с, 2H), 5,11 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,92 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,42 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,18 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,37 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,79 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,22 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 2,16 – 1,94 (м, 5H), 1,79 (м, J = 12,9, 8,6, 4,6 Гц, 1H), 1,55 – 1,43 (м, 4H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,23 (с, 19H), 0,94 (с, 9H).
247	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N12-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)додекандиамид	975,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,37 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,25 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48 – 7,28 (м, 6H), 7,28 – 7,13 (м, 3H), 6,91 – 6,80 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,09 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,97 – 4,82 (м, 1H), 4,51 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,47 – 4,38 (м, 3H), 4,27 (с, 1H), 4,22 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,65 – 3,55 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,24 (м, 1H), 2,10 (м, 3H), 2,05 – 1,96 (м, 1H), 1,87 – 1,70 (м, 1H), 1,56 – 1,41 (м, 4H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,23 (с, 12H), 0,93 (с, 9H).
257	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N10-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)декандиаамид	947,30	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,37 (шс, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,31 – 8,23 (м, 1H), 8,00 – 7,90 (м, 1H), 7,79 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,47 – 7,31 (м, 6H), 7,27 – 7,14 (м, 3H), 6,94 – 6,80 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,11 (шс, 1H), 4,96 – 4,87 (м, 1H), 4,57 – 4,36 (м, 4H), 4,32 – 4,19 (м, 3H), 3,60 (с, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,33 – 2,16 (м, 1H), 2,16 – 2,07 (м, 3H), 2,04 – 1,92 (м, 1H), 1,88 – 1,69 (м, 1H), 1,58 – 1,42 (м, 4H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,24 (с, 8H), 0,93 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
248	N1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-N14-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)тетрадекандиамид	1003,54	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,4 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,94 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (дт, J = 17,1, 8,2 Гц, 6H), 7,21 (т, J = 8,3 Гц, 3H), 6,87 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 6,52 (с, 2H), 5,10 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,97 – 4,87 (м, 1H), 4,52 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,43 (д, J = 4,3 Гц, 3H), 4,28 (с, 1H), 4,23 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,24 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 2,11 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,01 (с, 2H), 1,79 (с, 1H), 1,48 (с, 4H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,23 (с, 16H), 0,94 (с, 9H).
265	(2S,4R)-1-(((S)-2-(3-(4-(5-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-5-оксопентил)пиперазин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1003,55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,40 (дд, J = 11,2, 8,6 Гц, 2H), 8,26 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,47 – 7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,31 (м, 4H), 7,27 – 7,16 (м, 3H), 6,86 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,10 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,90 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,42 (тд, J = 7,9, 7,4, 3,7 Гц, 3H), 4,31 – 4,18 (м, 3H), 3,65 – 3,54 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,47 – 2,43 (м, 4H), 2,42 – 2,33 (м, 4H), 2,28 – 2,19 (м, 4H), 2,12 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,06 – 1,96 (м, 1H), 1,78 (ддд, J = 12,9, 8,4, 4,6 Гц, 1H), 1,49 (дт, J = 15,1, 7,3 Гц, 2H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 4H), 0,94 (с, 9H).

Получение N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентанамида (соединение 128) и N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентанамида (соединение 129)



Стадия 1: Получение N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентанамида (соединение 128) и N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентанамида (соединение 129)



К раствору 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты (20,0 мг, 0,055 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,00 мл) добавляли НОБТ (15,0 мг, 0,111 ммоль, 2,00 экв.) и EDCI (21,2 мг, 0,111 ммоль, 2,00 экв.). После перемешивания в течение 0,5 часа при комнатной температуре добавляли 2-(6-амино-5-[2-[4-(аминометил)фенил]этокси]пиридазин-3-ил)фенол (18,6 мг, 0,055 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (21,5 мг, 0,166 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 24% В до 40% В за 10 мин, 254/220 нм; RT: 8,60, с получением N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентанамида (соединение 128, 10,4 мг, 26,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,37 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 8,32 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,20 (м, 5H), 6,87 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,11 (дд, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,49 – 4,37 (м, 2H), 4,34 (с, 1H), 4,30 – 4,18 (м, 3H), 4,11 – 4,01 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,01 –

2,82 (м, 1H), 2,66 – 2,54 (м, 1H), 2,44 – 2,30 (м, 1H), 2,22 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,05 – 1,93 (м, 1H), 1,84–1,61 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 679,35.

К раствору 5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентановой кислоты (15,0 мг, 0,042 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,00 мл) добавляли НОВТ (11,2 мг, 0,083 ммоль, 2,00 экв.) и EDCI (15,9 мг, 0,083 ммоль, 2,00 экв.). После перемешивания в течение 0,5 часа при комнатной температуре добавляли 2-(6-амино-5-[2-[4-(аминометил)фенил]этоксипиридазин-3-ил)фенол (14,0 мг, 0,042 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (16,1 мг, 0,125 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Gemini-NX C₁₈ AXAI Packed, 21,2*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 53% В за 10 мин; 254/220 нм; RT: 9,85, с получением соединения N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пентанамида (**соединение 129**, 10,3 мг, 35,5%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,35 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,69 – 7,58 (м, 3H), 7,48 (с, 1H), 7,43 – 7,29 (м, 4H), 7,24 – 7,12 (м, 3H), 7,04 (дд, J = 8,3, 2,8 Гц, 2H), 6,96 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 5,08 (дд, J = 13,2, 5,0 Гц, 1H), 4,52 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,39 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 4,32 – 4,20 (м, 3H), 4,12 – 4,02 (м, 2H), 3,14 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,00 – 2,82 (м, 1H), 2,66–2,55 (м, 1H), 2,43–2,32 (м, 1H), 2,22 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,03–1,91 (м, 1H), 1,81–1,60 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 679,40.

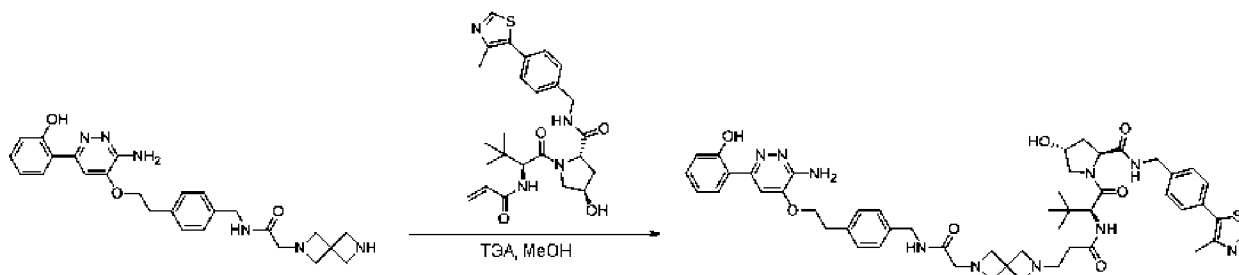
Следующие соединения в таблице Е6 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 129**.

Таблица Е6.

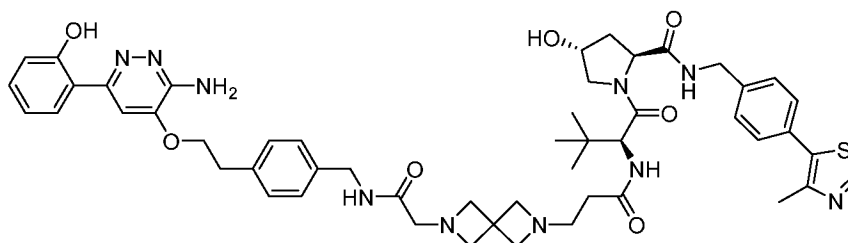
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
130	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пентанамид	679,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,66 (с, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,47 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 – 7,28 (м, 3H), 7,25 – 7,15 (м, 3H), 7,10 – 7,02 (м, 1H), 6,97 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 5,14 – 5,06 (м, 1H), 4,53 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,41 – 4,33 (м, 1H), 4,27 – 4,17 (м, 3H), 4,12 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,98 – 2,83 (м, 1H), 2,70 – 2,53 (м, 1H), 2,47 – 2,36 (м, 1H), 2,21 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,02 – 1,93 (м, 1H), 1,79 – 1,64 (м, 4H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
137	N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-5-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)амино)пентанамид	678,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 8,34 – 8,23 (м, 1H), 8,00 – 7,90 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,36 (дд, J = 13,5, 8,2 Гц, 3H), 7,29 – 7,14 (м, 3H), 6,94 – 6,81 (м, 2H), 6,69 – 6,59 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 6,37 (м, J = 5,6 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,32 – 4,08 (м, 4H), 3,17 – 3,04 (м, 4H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,76 – 2,68 (м, 1H), 2,39 – 2,26 (м, 1H), 2,18 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,00 – 1,87 (м, 1H), 1,70 – 1,46 (м, 4H).

Получение (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(6-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-2-оксоэтил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксиамида (соединение 196)



Стадия 1: Получение (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(6-(2-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-2-оксоэтил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксиамида (соединение 196).



К раствору N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-2-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)ацетида (20,00 мг, 0,042 ммоль, 1,00 экв.) и (2S,4R)-1-((S)-2-акриламидо-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксиамида (20,42 мг, 0,042 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (3,00 мл) по каплям добавляли ТЭА (0,20 мл) при 60 °С. После перемешивания в течение 10 часов концентрировали полученную смесь при

пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 32 В до 47 В за 10 мин, от 47 В до В за мин, от В до В за мин, от В до В за мин, от В до В за мин; 254/220

- 5 нм) с получением указанного в заголовке соединения (11,5 мг, 27,97%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, с каплей D₂O) δ 9,02 – 8,88 (м, 1H), 7,96 – 7,88 (м, 1H), 7,60 – 7,50 (м, 1H), 7,47 – 7,30 (м, 4H), 7,37 – 7,21 (м, 2H), 7,23 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,21 – 7,11 (м, 2H), 6,96 – 6,82 (м, 2H), 4,53 – 4,28 (м, 6H), 4,27 – 4,16 (м, 3H), 3,73 – 3,63 (м, 2H), 3,63 – 3,59 (м, 2H), 3,34 – 3,21 (м, 4H), 3,23 – 3,10 (м, 6H), 3,10 – 2,92 (м, 2H), 2,75 – 2,52 (м, 3H), 2,49 – 2,28 (м, 2H), 2,23 – 2,00 (м, 1H), 1,99 – 1,80 (м, 1H), 0,93 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР) *m/z*: [M+H]⁺ = 959.
- 10

Следующие соединения в таблице E7 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 196**.

Таблица E7.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) <i>m/z</i>	¹ H ЯМР
179	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(3-[4-[[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси)этил]фенил]метил]карбамоил)метил]пиперазин-1-ил]пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	947,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 14,38 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,58 (т, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,94 (дд, <i>J</i> = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48 – 7,31 (м, 6H), 7,27 – 7,16 (м, 3H), 6,86 (т, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,13 (д, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 4,54 (д, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 4,47 – 4,38 (м, 4H), 4,35 (с, 1H), 4,29 – 4,18 (м, 3H), 3,69 – 3,59 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,12 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,93 (с, 2H), 2,51 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,40 (с, 4H), 2,30 (с, 2H), 2,35 – 2,21 (м, 1H), 2,04 (дд, <i>J</i> = 19,9, 8,1 Гц, 1H), 1,90 (ддд, <i>J</i> = 12,8, 8,6, 4,5 Гц, 1H), 0,94 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
180	N-(4-(2-(((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)-1-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пиррол идин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-оксопропил)пиперидин-4-карбоксамид	932,15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 14,38 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,57 (т, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 8,24 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,47 – 7,37 (м, 4H), 7,33 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,27 – 7,20 (м, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 6,86 (т, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,12 (д, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 4,53 (д, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 4,40 (дт, <i>J</i> = 22,3, 9,2 Гц, 5H), 4,30 – 4,09 (м, 3H), 3,76 – 3,57 (м, 2H), 3,11 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,04 – 2,81 (м, 2H), 2,67 (с, 1H), 2,43 (с, 4H), 2,29 (дт, <i>J</i> = 14,2, 7,2 Гц, 1H), 2,14 (д, <i>J</i> = 10,5 Гц, 1H), 2,08 – 1,98 (м, 1H), 1,97 – 1,84 (м, 4H), 1,66 (к, <i>J</i> = 13,0, 10,1 Гц, 4H), 0,95 (с, 9H).
181	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(4-(2-(((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	946,5	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 9,04 (с, 1H), 8,66 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,57 (д, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 8,39 (т, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,02 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,45 (дд, <i>J</i> = 14,9, 6,1 Гц, 6H), 7,28 (т, <i>J</i> = 8,3 Гц, 3H), 6,95 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 6,58 (с, 2H), 4,61 (д, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 4,47 (дт, <i>J</i> = 17,8, 6,9 Гц, 5H), 4,37 – 4,23 (м, 4H), 3,80 – 3,65 (м, 4H), 3,19 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,99 (т, <i>J</i> = 12,9 Гц, 2H), 2,63 (д, <i>J</i> = 11,9 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,43 – 2,32 (м, 1H), 2,18 – 1,90 (м, 6H), 1,70 (д, <i>J</i> = 13,6 Гц, 3H), 1,31 (т, <i>J</i> = 11,7 Гц, 2H), 1,02 (с, 9H).
182	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-[3-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]карбамоил)азетидин-1-ил]пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	903,15	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,57 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,38 – 8,23 (м, 2H), 7,95 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,47 – 7,31 (м, 6H), 7,21 (т, <i>J</i> = 8,4 Гц, 3H), 6,93 – 6,81 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,14 (с, 1H), 4,56 – 4,32 (м, 6H), 4,30 – 4,17 (м, 3H), 3,70 – 3,62 (м, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,22 – 3,07 (м, 6H), 2,59 – 2,51 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,29 – 1,97 (м, 3H), 1,97 – 1,83 (м, 1H), 0,95 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
183	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(3-[3-[[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]карбамоил)метил]азетидин-1-ил]пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	918,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 14,38 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,57 (т, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 8,39 (д, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 8,30 (т, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 7,94 (дд, <i>J</i> = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,47 – 7,30 (м, 6H), 7,26 – 7,14 (м, 3H), 6,91 – 6,82 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,55 – 4,31 (м, 6H), 4,28 – 4,17 (м, 3H), 3,71 – 3,59 (м, 2H), 3,32 – 3,30 (м, 2H), 3,11 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,85 – 2,81 (м, 2H), 2,69 – 2,52 (м, 3H), 2,47 – 2,36 (м, 5H), 2,30 – 2,16 (м, 1H), 2,18 – 2,07 (м, 1H), 2,08 – 1,97 (м, 1H), 1,95 – 1,83 (м, 1H), 0,94 (с, 9H).
184	(1R,5S,6S)-N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]-3-(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)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-карбоксамид	930,20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 14,39 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,55 (т, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 8,32 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,14 (д, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 7,94 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35 (д, <i>J</i> = 19,2 Гц, 6H), 7,23 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 3H), 6,86 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,18 (д, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1H), 4,55 (д, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 4,42 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 4,36 (д, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 4,29 – 4,15 (м, 3H), 3,70–3,59 (м, 2H), 3,11 (т, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 2,97 (т, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 2,72–2,63 (м, 2H), 2,62–2,59 (м, 3H), 2,36 (д, <i>J</i> = 10,4 Гц, 2H), 2,30–2,21 (м, 2H), 2,03 (т, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 1,96 (с, 1H), 1,90 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 1,72 (с, 1H), 0,93 (с, 9H).
185	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]-4-гидрокси-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]пиперидин-4-карбоксамид	948,50	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 14,56 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,57 (т, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 8,47 (д, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, <i>J</i> = 11,9, 5,0 Гц, 2H), 7,95 (дд, <i>J</i> = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,40 (с, 4H), 7,32 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,26 – 7,13 (м, 3H), 6,86 (т, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,19 (д, <i>J</i> = 48,3 Гц, 2H), 4,52 (д, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 4,47 – 4,33 (м, 5H), 4,29 – 4,12 (м, 3H), 3,66 (дд, <i>J</i> = 10,1, 6,2 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,11 (т, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 2,70 (с, 2H), 2,43 (с, 5H), 2,25 (д, <i>J</i> = 16,9 Гц, 2H), 2,11 – 1,85 (м, 4H), 1,45 (д, <i>J</i> = 12,8 Гц, 2H), 0,95 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
186	N-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил) фенил]метил]-7-(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)-7-азаспиро[3,5]нонан-2-карбоксамид	972,50	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,34 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,68 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,62 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,15 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,40 – 7,31 (м, 4H), 7,27 – 7,23 (м, 1H), 7,22 – 7,13 (м, 2H), 6,87 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,68 – 4,83 (м, 1H), 4,54 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 4,48 – 4,39 (м, 4H), 4,38 – 4,32 (м, 1H), 4,25 – 4,16 (м, 3H), 3,66 – 3,60 (м, 3H), 3,11 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,96 (к, J = 8,6 Гц, 1H), 2,47 – 2,14 (м, 10H), 2,08 – 1,99 (м, 1H), 1,95 – 1,79 (м, 5H), 1,68 – 1,45 (м, 4H), 0,94 (с, 9H).
188	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(3-[6-[2-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]карбамоил]этил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	973,20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93 (с, 1H), 8,59 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,44 – 7,29 (м, 6H), 7,28 – 7,16 (м, 3H), 6,88 (тд, J = 6,2, 5,7, 2,7 Гц, 2H), 5,68 (с, 1H), 4,49 – 4,32 (м, 6H), 4,22 (д, J = 9,3 Гц, 3H), 3,36 (д, J = 9,0 Гц, 8H), 3,11 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,71 – 2,60 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,29 – 2,12 (м, 4H), 2,04 (с, 2H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 0,91 (с, 9H).
189	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(3-[4-[2-[[4-(2-[[3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил]окси]этил)фенил]метил]карбамоил]этил]пиперазин-1-ил]пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	961,50	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,39 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,59 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,48 – 8,36 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,97 – 7,90 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48 – 7,32 (м, 7H), 7,22 (д, J = 7,8 Гц, 3H), 6,87 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,14 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,43 (п, J = 6,1, 5,2 Гц, 4H), 4,35 (с, 1H), 4,22 (дд, J = 19,9, 5,7 Гц, 3H), 3,69 – 3,58 (м, 2H), 3,13 – 3,07 (м, 2H), 2,63 – 2,53 (м, 5H), 2,44 (с, 4H), 2,41 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,02 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,94 – 1,86 (м, 1H), 1,24 (с, 1H), 0,94 (с, 9H), 0,93 (с, 1H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
187	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	821,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,422 - 14,352 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,58 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,38 (дт, J = 23,4, 7,9 Гц, 8H), 7,23 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,54 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 7,5 Гц, 4H), 4,35 (с, 1H), 4,22 (дд, J = 15,9, 5,5 Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,72 – 3,56 (м, 3H), 3,11 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,75 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 2,46 – 2,31 (м, 5H), 2,03 (т, J = 9,9 Гц, 1H), 1,91 (дт, J = 13,3, 6,9 Гц, 1H), 0,93 (с, 9H).
199	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)пиперидин-4-ил)азетидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	958,46	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,37 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,48 – 7,35 (м, 6H), 7,33 – 7,27 (м, 2H), 7,23 (ддд, J = 8,5, 7,2, 1,6 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,52 (с, 2H), 5,12 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,57 – 4,31 (м, 7H), 4,23 (дд, J = 15,8, 5,5 Гц, 1H), 3,69 – 3,59 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,18 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,08 – 2,81, (м, 3H), 2,81 – 2,59 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,18 (д, J = 31,9 Гц, 3H), 2,01 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,90 (ддд, J = 12,8, 8,8, 4,6 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H), 0,94 (с, 9H).
216	(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(3-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	930,45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,39 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,84 – 8,50 (м, 2H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,45 – 7,33 (м, 6H), 7,27 – 7,17 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 6,54 (с, 2H), 5,15 (с, 1H), 4,59 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,53 – 4,27 (м, 5H), 4,23 (дд, J = 16,1, 5,5 Гц, 2H), 3,66 (дд, J = 15,7, 11,9 Гц, 2H), 3,15 (с, 5H), 2,97 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,24 (с, 2H), 2,03 (с, 1H), 1,98 – 1,71 (м, 4H), 1,53 (с, 2H), 1,28 (д, J = 37,8 Гц, 2H), 0,96 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
200	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(6-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	916,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,53 (м, 3H), 7,47 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 – 7,35 (м, 4H), 7,23 (тд, J = 7,7, 7,1, 1,6 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,53 (с, 2H), 5,13 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,56 – 4,17 (м, 10H), 4,08 (с, 2H), 3,71 – 3,59 (м, 2H), 3,30 – 3,11 (м, 7H), 2,44 (с, 3H), 2,27 – 2,17 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,07 – 1,98 (м, 1H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 0,94 (с, 9H).
201	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(9-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундекан-3-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	972,50	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,39 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,67 (д, J = 46,2 Гц, 2H), 7,93 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (дд, J = 16,2, 7,9 Гц, 4H), 7,32 (дд, J = 19,7, 7,8 Гц, 4H), 7,26–7,18 (м, 1H), 6,87 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 6,54 (с, 2H), 5,14 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,48 (м, 5H), 4,36 (с, 1H), 4,18 (дд, J = 16,0, 5,4 Гц, 1H), 3,64 (к, J = 10,7, 9,6 Гц, 3H), 3,51 (м, 2H), 3,24–3,12 (м, 5H), 2,67 (с, 2H), 2,41 (с, 7H), 2,03 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 1,89 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,63–1,27 (м, 8H), 0,95 (с, 9H).
202	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(4-((1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	1002,45	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,39 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,78 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,63 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,50 – 7,42 (м, 4H), 7,40 – 7,30 (м, 4H), 7,24 (тд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,91 – 6,83 (м, 2H), 6,54 (с, 2H), 5,15 (с, 1H), 4,59 – 4,40 (м, 5H), 4,39 – 4,33 (м, 1H), 4,24 – 4,14 (м, 1H), 3,99 – 3,83 (м, 1H), 3,70 – 3,57 (м, 3H), 3,48 – 3,41 (м, 2H), 3,24 – 3,16 (м, 3H), 3,15 – 3,01 (м, 2H), 2,80 – 2,65 (м, 2H), 2,47 – 2,40 (м, 5H), 2,39 – 2,32 (м, 1H), 2,28 – 2,14 (м, 2H), 2,12 – 2,01 (м, 2H), 1,92 – 1,77 (м, 3H), 1,71 – 1,63 (м, 1H), 1,59 – 1,46 (м, 2H), 1,34 – 1,22 (м, 2H), 0,95 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
203	(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(5-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	930,20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,32 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 – 7,29 (м, 8H), 7,28 – 7,16 (м, 1H), 6,86 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 6,54 (с, 2H), 5,14 (с, 1H), 4,56 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 4,52 – 4,38 (м, 3H), 4,31 (д, J = 28,8 Гц, 3H), 3,84 (с, 1H), 3,71 – 3,48 (м, 4H), 3,17 (т, J = 6,7 Гц, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,44 (д, J = 12,0 Гц, 9H), 2,30 – 2,19 (м, 1H), 1,96 (дд, J = 47,9, 6,4 Гц, 2H), 0,94 (с, 9H).
226	(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(8-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	930,40	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,37 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,02 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,91 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,44 – 7,36 (м, 6H), 7,23 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 8,0, 6,9 Гц, 2H), 6,53 (с, 2H), 5,12 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 4,60 – 4,34 (м, 7H), 4,20 (дд, J = 15,8, 5,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,68 (дд, J = 10,5, 4,2 Гц, 1H), 3,63 – 3,57 (м, 1H), 3,19 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,86 – 2,75 (м, 1H), 2,63 – 2,54 (м, 2H), 2,46 – 2,39 (м, 4H), 2,30 – 2,17 (м, 3H), 2,05 – 1,98 (м, 1H), 1,90 – 1,69 (м, 5H), 1,34 – 1,27 (м, 1H), 0,95 (с, 9H).
204	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(4-(1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)азетидин-3-ил)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	958,15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,32 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 – 7,29 (м, 8H), 7,28 – 7,16 (м, 1H), 6,86 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 6,54 (с, 2H), 5,14 (с, 1H), 4,56 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 4,52 – 4,38 (м, 3H), 4,31 (д, J = 28,8 Гц, 3H), 3,84 (с, 1H), 3,71 – 3,48 (м, 4H), 3,17 (т, J = 6,7 Гц, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,44 (д, J = 12,0 Гц, 9H), 2,30 – 2,19 (м, 1H), 1,96 (дд, J = 47,9, 6,4 Гц, 2H), 0,94 (с, 9H).

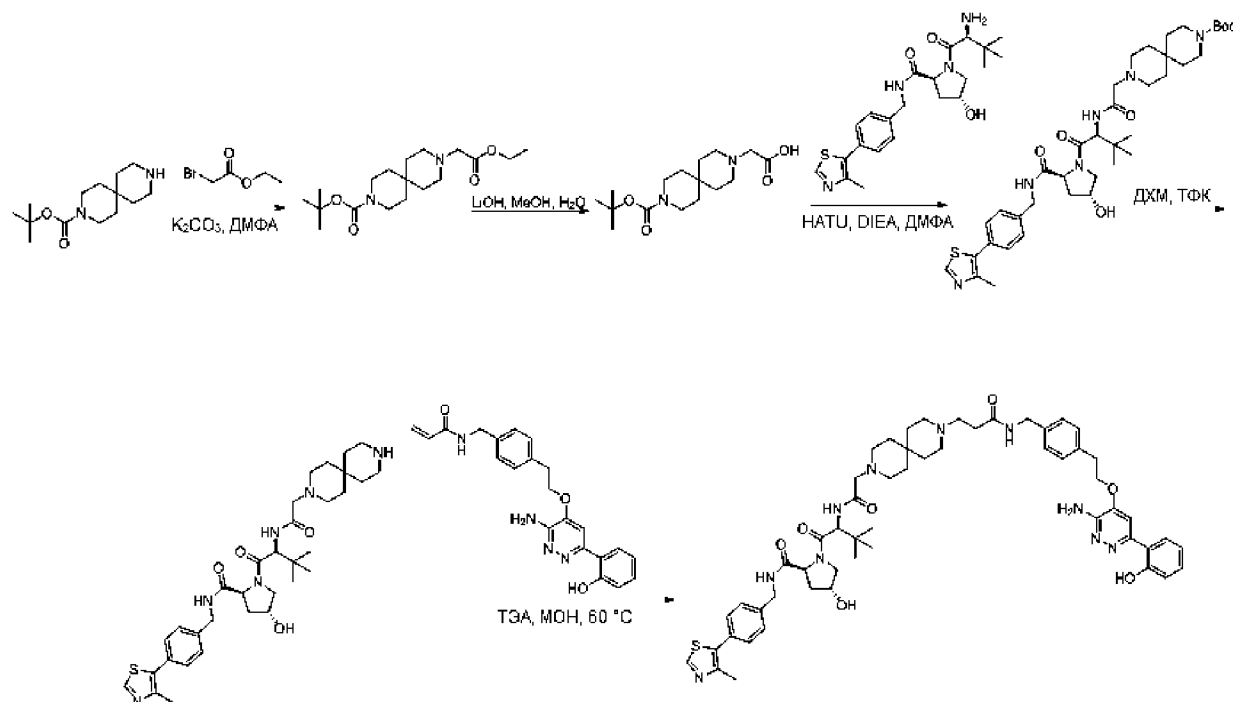
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
231	(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(3-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)-3,6-диазабицикло[3,2,0]гептан-6-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	916,41	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,57 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,47 (с, 4H), 7,40 (д, J = 4,3 Гц, 4H), 7,29 – 7,18 (м, 1H), 6,87 (м, J = 8,1, 6,9 Гц, 2H), 6,54 (с, 2H), 5,12 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,57 – 4,31 (м, 6H), 4,23 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,19 (т, J = 6,9 Гц, 3H), 3,00 (д, J = 41,0 Гц, 3H), 2,77 – 2,70 (м, 1H), 2,44 (д, J = 3,0 Гц, 4H), 2,21 (с, 1H), 2,09 – 1,82 (м, 3H), 0,93 (д, J = 9,8 Гц, 9H).
241	(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(6-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)-3,6-диазабицикло[3,2,0]гептан-3-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	915,90	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,35 (с, 1H), 9,00 – 8,93 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,65 – 7,52 (м, 3H), 7,49 – 7,42 (м, 1H), 7,41 – 7,31 (м, 4H), 7,23 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,12 – 5,09 (м, 1H), 5,03 – 4,75 (м, 1H), 4,61 – 4,31 (м, 6H), 4,26 – 4,12 (м, 2H), 4,01 – 3,90 (м, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,17 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 3,04 (с, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,38 (т, J = 8,7 Гц, 3H), 2,12 – 1,88 (м, 5H), 1,25 (с, 1H), 1,05 – 0,68 (м, 9H).
219	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(5-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	928,35	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,37 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,54 – 7,44 (м, 4H), 7,44 – 7,35 (м, 4H), 7,23 (тд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,92 – 6,84 (м, 2H), 6,53 (с, 2H), 5,12 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,57 – 4,46 (м, 3H), 4,45 – 4,31 (м, 3H), 4,30 – 4,17 (м, 3H), 4,10 (с, 2H), 3,71 – 3,59 (м, 2H), 3,55 – 3,45 (м, 2H), 3,43 – 3,37 (м, 2H), 3,19 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,92 – 2,79 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,42 – 2,25 (м, 2H), 2,07 – 1,97 (м, 1H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 0,93 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
224	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(1'-(4-(2- ((3-амино-6-(2- гидроксифенил)пиридазин-4- ил)окси)этил)бензоил)-[3,3'- биазетидин]-1- ил)пропанамидо)-3,3- диметилбутаноил)-4- гидрокси-N-(4-(4- метилтиазол-5- ил)бензил)пирролидин-2- карбоксамид	930,43	
232	(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(4-(2-((4- (3-(3-амино-6-(2- гидроксифенил)пиридазин-4- ил)-3,8- диазабицикло[3,2,1]октан-8- ил)пиридин-2- ил)окси)этил)пиперазин-1- ил)пропанамидо)-3,3- диметилбутаноил)-4- гидрокси-N-(4-(4- метилтиазол-5- ил)бензил)пирролидин-2- карбоксамид	985,55	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 14,14 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,60 (т, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 8,52 (д, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 7,90 (дд, <i>J</i> = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,51 – 7,32 (м, 5H), 7,26 – 7,17 (м, 1H), 6,90 – 6,79 (м, 2H), 6,53 (дд, <i>J</i> = 6,1, 2,1 Гц, 1H), 6,12 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,14 (д, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 4,58 – 4,38 (м, 5H), 4,38 – 4,32 (м, 1H), 4,31 – 4,13 (м, 3H), 3,72 – 3,54 (м, 2H), 3,30 – 3,21 (м, 4H), 3,00 (д, <i>J</i> = 11,6 Гц, 2H), 2,62 – 2,57 (м, 2H), 2,56 – 2,51 (м, 4H), 2,46 – 2,41 (м, 5H), 2,40 – 2,31 (м, 3H), 2,31 – 2,21 (м, 1H), 2,21 – 2,12 (м, 2H), 2,08 – 1,85 (м, 4H), 0,94 (с, 9H).
252	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(9-(3-((4-(2- ((3-амино-6-(2- гидроксифенил)пиридазин-4- ил)окси)этил)бензил)амино)- 3-оксопропил)-3,9- диазаспиро[5,5]ундекан-3- ил)пропанамидо)-3,3- диметилбутаноил)-4- гидрокси-N-(4-(4- метилтиазол-5- ил)бензил)пирролидин-2- карбоксамид	1029	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ⁶) δ 8,97 (с, 1H), 8,80 (д, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 8,63 (т, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 8,42 (т, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,45 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,39 – 7,30 (м, 4H), 7,24 (дк, <i>J</i> = 7,0, 2,8, 2,2 Гц, 3H), 6,87 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,11 (с, 1H), 4,59 – 4,32 (м, 6H), 4,29 – 4,11 (м, 3H), 3,75 – 3,56 (м, 3H), 3,12 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,43 (с, 4H), 2,36 (с, 5H), 2,28 (д, <i>J</i> = 6,3 Гц, 8H), 2,04 (т, <i>J</i> = 10,5 Гц, 1H), 1,91 (ддд, <i>J</i> = 12,9, 8,6, 4,4 Гц, 1H), 1,44 (с, 4H), 1,39 – 1,23 (м, 5H), 0,95 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
238	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-((1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	974,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,39 (шс, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,57 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,51 – 7,30 (м, 8H), 7,24 (тд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,95 – 6,81 (м, 2H), 6,54 (с, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,58 – 4,05 (м, 8H), 3,95 (с, 1H), 3,73 – 3,60 (м, 2H), 3,59 – 3,47 (м, 3H), 3,22 – 3,02 (м, 5H), 2,84 – 2,69 (м, 1H), 2,58 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,44 (с, 4H), 2,32 – 1,83 (м, 5H), 1,75 (с, 2H), 1,37 (с, 2H), 0,94 (с, 9H).
245	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(4-((1-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензоил)азетидин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	974,20	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,75 – 8,56 (м, 2H), 8,00 – 7,89 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,54 (с, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 2H), 7,44 – 7,36 (м, 4H), 7,29 – 7,19 (м, 1H), 6,94 – 6,83 (м, 2H), 6,53 (с, 2H), 5,14 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,60 – 4,30 (м, 8H), 4,29 – 4,12 (м, 2H), 4,08 – 3,97 (м, 1H), 3,83 – 3,54 (м, 3H), 3,32 – 3,29 (м, 4H), 3,21 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,90 – 2,68 (м, 2H), 2,44 (с, 4H), 2,12 – 1,98 (м, 3H), 1,97 – 1,74 (м, 3H), 1,68 – 1,37 (м, 2H), 0,95 (с, 9H).
256	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-((11-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-11-оксоиндецил)амино)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1018,50	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,59 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,46 – 8,35 (м, 2H), 8,26 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,48 – 7,30 (м, 6H), 7,28 – 7,14 (м, 3H), 6,87 (дд, J = 8,1, 6,8 Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,00 – 4,84 (м, 1H), 4,54 – 4,49 (д, 1H), 4,49 – 4,38 (м, 3H), 4,28 (с, 1H), 4,23 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,59 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,73 (с, 1H), 2,46 (с, 4H), 2,28 (п, J = 1,8 Гц, 2H), 2,11 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,00 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 1,80 (дт, J = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 1,58 – 1,44 (м, 4H), 1,43 – 1,54 (м, 4H), 1,24 (с, 14H), 0,94 (с, 9H).

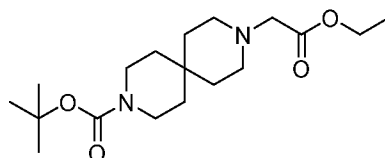
№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
259	(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(5-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1001,50	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,39 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,54–8,23 (м, 3H), 8,01–7,86 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,48–7,30 (м, 6H), 7,30–7,16 (м, 3H), 6,98–6,66 (м, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,11 (с, 1H), 5,01–4,83 (м, 1H), 4,51 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,43 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 4,25 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 3,60 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,57 (дд, J = 18,8, 6,0 Гц, 8H), 2,46 (с, 3H), 2,38 (д, J = 17,7 Гц, 2H), 2,33–2,11 (м, 7H), 2,05–1,92 (м, 1H), 1,88–1,72 (м, 1H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,94 (с, 9H).
249	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(4-((1-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1073,56	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,42 (т, J = 22,0 Гц, 3H), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,2 Гц, 4H), 7,23 (с, 3H), 6,88 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,11 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,55 – 4,38 (м, 4H), 4,26 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 3,58 (с, 10H), 2,67–2,50 (м, 5H), 2,23–2,18 (м, 9H), 1,78 (с, 6H), 1,60–1,29 (м, 7H), 1,24 (с, 1H), 0,94 (с, 9H).
250	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(9-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундекан-3-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1043	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 14,4 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,61 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,49 – 8,34 (м, 2H), 7,99 – 7,90 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 – 7,32 (м, 6H), 7,23 (дд, J = 8,5, 3,2 Гц, 3H), 6,87 (дд, J = 8,2, 6,9 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,11 (с, 1H), 4,91 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,56 – 4,34 (м, 4H), 4,25 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 3,60 (с, 2H), 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,61 (с, 2H), 2,46 (с, 4H), 2,44 – 2,27 (м, 12H), 2,02 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 1,79 (с, 1H), 1,40 (т, J = 12,7 Гц, 11H), 0,95 (с, 9H).

Получение (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(9-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (соединение 266).



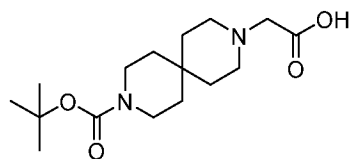
5

Стадия 1: Получение трет-бутил-9-(2-этокси-2-оксоэтил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-карбоксилата



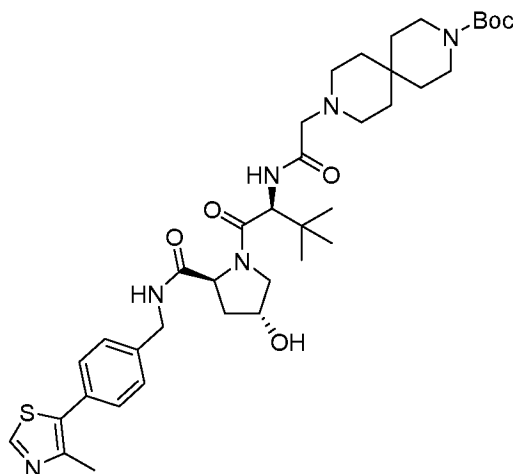
К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-карбоксилата (200,00 мг, 0,786 ммоль, 1,00 экв.) и этилбромацетата (131,30 мг, 0,786 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (6,00 мл) добавляли K_2CO_3 (217,33 мг, 1,572 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 60 °С. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и добавляли воду (100,00 мл). После экстрагирования с использованием EtOAc (3 x 100 мл) промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (2 x 30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, неочищенный) в виде светло-желтого маслянистого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 340,46$

Стадия 2: Получение 2-(9-(трет-бутоксикарбонил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-ил)уксусной кислоты



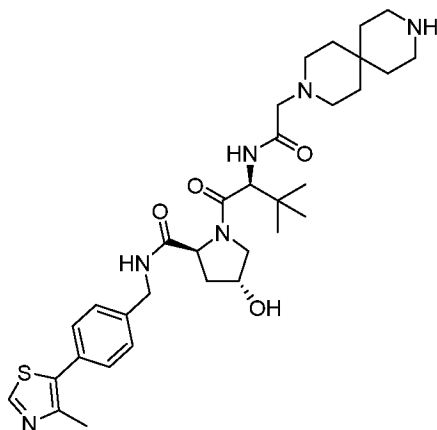
- 5 К перемешиваемому раствору трет-бутил-9-(2-этокси-2-оксоэтил)-3,9-
 diaзаспиро[5,5]ундекан-3-карбоксилата (312,00 мг, 0,916 ммоль, 1,00 экв.) и LiOH (219,46 мг,
 9,164 ммоль, 10,00 экв.) в MeOH (5,00 мл) добавляли H₂O (2,50 мл) при комнатной температуре.
 Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов. Подкисляли смесь до pH 6 с помощью 0,5 M
 HCl. Фильтровали полученную смесь и растирали осадок на фильтре с EA (3 x 10 мл) с
 10 получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 46,11%) в виде белого твердого вещества.
 ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]⁺ = 312,41.

- Стадия 3: Получение трет-бутил-9-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-
 15 ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3,9-
 diaзаспиро[5,5]ундекан-3-карбоксилата



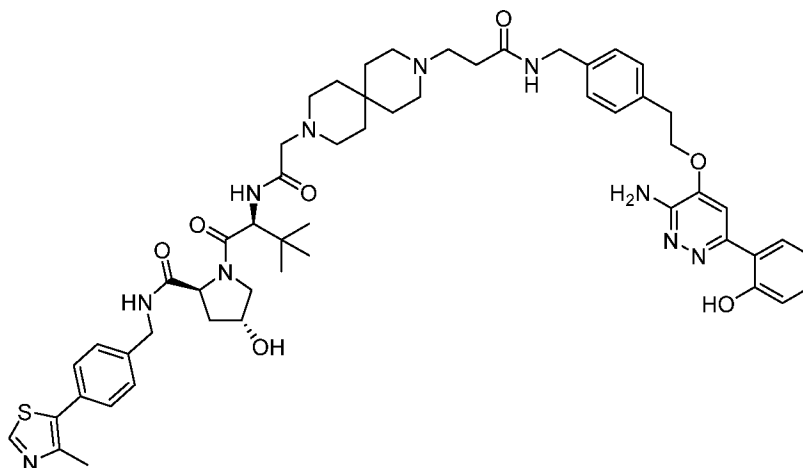
- К перемешиваемой смеси 2-(9-(трет-бутоксикарбонил)-3,9-diazаспиро[5,5]ундекан-3-
 ил)уксусной кислоты (100,00 мг, 0,320 ммоль, 1,00 экв.) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-
 20 диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-
 карбоксиамида (137,82 мг, 0,320 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (4,00 мл) добавляли HATU (146,05 мг,
 0,384 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (206,85 мг, 1,600 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре.
 Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Фильтровали
 полученную смесь, концентрировали фильтрат и очищали обращенно-фазовой флэш-
 хроматографией (элюируя смесью 0-100% ацетонитрила в воде за 20 мин) с получением
 25 указанного в заголовке соединения (75 мг, 17,45%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)
 m/z: [M+H]⁺ = 724,96.

Стадия 4: Получение (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-9-(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-оксоэтил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-карбоксилата (75,00 мг, 0,103 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) добавляли ТФК (1,00 мл, 13,463 ммоль, 130,14 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Растворяли остаток в ДМФА (2,00 мл) и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (элюируя смесью 0-100% ацетонитрила в воде за 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 46,56%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : $[M+H]^+ = 624,85$

Стадия 5: Получение (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(9-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (соединение 266).



К перемешиваемой смеси (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (25,00 мг, 0,040 ммоль, 1,00 экв.) и N-(4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)акриламида (15,62 мг, 0,040 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,00 мл) добавляли ТЭА (12,15 мг, 0,120 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. Фильтровали полученную смесь и очищали фильтрат

препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge Prep C18 OBD, элюируя смесью 35-50% ацетонитрила в 10 mM водном растворе карбоната аммония) с получением указанного в заголовке соединения (7,2 мг, 17,42%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,37 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,41 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 9,7$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,41 (к, $J = 8,3$ Гц, 4H), 7,34 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,26 – 7,18 (м, 3H), 6,86 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 6,49 (с, 2H), 5,14 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 4,52 – 4,33 (м, 6H), 4,26 (дд, $J = 13,2, 5,7$ Гц, 3H), 3,67 – 3,56 (м, 2H), 3,12 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,00 – 2,84 (м, 2H), 2,60 – 2,53 (м, 2H), 2,46 – 2,42 (м, 4H), 2,42 – 2,35 (м, 3H), 2,32 – 2,23 (м, 6H), 2,09 – 2,01 (м, 1H), 1,94 – 1,85 (м, 1H), 1,48 – 1,31 (м, 8H), 0,93 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1015,65$.

10 Следующие соединения в таблице Е8 получали способами, аналогичными тем, которые были использованы для получения **соединения 266**.

Таблица Е8.

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	^1H ЯМР
235	(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(5-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	987,48	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,38 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,58 (т, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J = 9,4$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,94 (дд, $J = 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48 – 7,31 (м, 6H), 7,27 – 7,16 (м, 3H), 6,86 (т, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,13 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 4,54 (д, $J = 9,4$ Гц, 1H), 4,47 – 4,38 (м, 4H), 4,35 (с, 1H), 4,29 – 4,18 (м, 3H), 3,69 – 3,59 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,12 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,93 (с, 2H), 2,51 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,40 (с, 4H), 2,30 (с, 2H), 2,35 – 2,21 (м, 1H), 2,04 (дд, $J = 19,9, 8,1$ Гц, 1H), 1,90 (ддд, $J = 12,8, 8,6, 4,5$ Гц, 1H), 0,94 (с, 9H).
236	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(4-((1-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	1059,54	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,38 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,47–7,31 (м, 6H), 7,27 – 7,19 (м, 3H), 6,87 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,14 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J = 9,4$ Гц, 1H), 4,50–4,39 (м, 3H), 4,35 (с, 1H), 4,23 (дд, $J = 12,6, 5,5$ Гц, 3H), 3,67 (дд, $J = 10,5, 3,9$ Гц, 3H), 3,61 (д, $J = 10,7$ Гц, 4H), 3,12 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H), 2,67 (дд, $J = 3,7, 1,9$ Гц, 3H), 2,44 (с, 5H), 2,29 (с, 3H), 2,04 (т, $J = 10,5$ Гц, 4H), 1,95–1,85 (м, 2H), 1,80 (с, 2H), 1,69 (с, 2H), 1,48 (с, 2H), 1,34 (с, 2H), 0,94 (с, 9H).

№	Название	ЖХМС (ИЭР) m/z	¹ H ЯМР
267	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(9-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)-3,9-диазаспиро[5,5]ундекан-3-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1029,75	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,37 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,47 – 8,37 (м, 2H), 7,97 – 7,90 (м, 1H), 7,72 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 – 7,41 (м, 2H), 7,39 – 7,31 (м, 4H), 7,26 – 7,19 (м, 3H), 6,86 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,49 (с, 2H), 5,12 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,89 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 4,52 – 4,38 (м, 4H), 4,30 – 4,21 (м, 3H), 3,62 – 3,52 (м, 2H), 3,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,99 – 2,82 (м, 2H), 2,58 – 2,54 (м, 2H), 2,47 – 2,43 (м, 4H), 2,43 – 2,33 (м, 6H), 2,32 – 2,25 (м, 3H), 2,09 – 2,01 (м, 1H), 1,79 – 1,70 (м, 1H), 1,50 – 1,29 (м, 11H), 0,92 (с, 9H).
258	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((1-(3-((4-(2-((3-амино-6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)окси)этил)бензил)амино)-3-оксопропил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	1059,94	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,39 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,49 – 8,35 (м, 2H), 8,00 – 7,90 (м, 1H), 7,77 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,40 – 7,31 (м, 4H), 7,23 (дд, J = 8,4, 3,6 Гц, 3H), 6,93 – 6,81 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,13 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,90 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,53 – 4,38 (м, 4H), 4,25 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,01 (д, J = 16,3 Гц, 2H), 2,87 (д, J = 16,1 Гц, 3H), 2,68 (с, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,28 (дд, J = 4,8, 2,4 Гц, 5H), 2,07 (с, 3H), 1,76 (м, 5H), 1,42 (с, 3H), 1,37 (с, 4H), 1,24 (с, 1H), 0,93 (с, 9H).

Пример 18. Разрушение BRM и BRG1 соединениями по данному изобретению

В данном примере продемонстрирована способность соединений по данному описанию разрушать белок слияния HiBit-BRM или HiBit-BRG1 в клеточном анализе разложения.

- 5 **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
- 10 тканевых культур и уравнивали 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.

- 5 Деградацию в % рассчитывали по следующей формуле: % деградации = $100\% - 100\% \times (\text{Lum}_{\text{образца}} - \text{Lum}_{\text{LC}}) / (\text{Lum}_{\text{HC}} - \text{Lum}_{\text{LC}})$. 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
- 10 таблице 3.

Результаты: Как показано ниже в таблице 3, соединения по данному изобретению разрушают как BRM, так и BRG1.

Таблица 3.

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC_{50} (нМ)	Максимальная деградация BRM HiBit (%)	Деградация BRG1 HiBit IC_{50} (нМ)	Максимальная деградация BRG1 HiBit (%)
1	++	B	+	C
2	+	C	+	C
3	+	C	+	C
4	++	B	+	C
5	+	C	+	C
6	+	C	+	C
7	+	C	+	C
8	+	B	+	C
9	++	A	+	C
10	+	C	+	C
11	+	C	+	C
12	+	C	+	C
13	+	C	+	C
14	+	C	+	C
15	+	C	+	C
16	+	C	+	C
17	+	C	+	C
18	+	C	+	C
19	+	C	+	C
20	+++	A	++	A
21	++	B	+	C
22	+	C	+	C
23	+	C	+	C
24	+	C	+	C
25	+	C	+	C

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRM HiBit (%)	Деградация BRG1 HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRG1 HiBit (%)
26	++	A	+	C
27	+	A	+	C
28	++	A	+	C
29	+	B	+	C
30	++	A	+	C
31	+++	B	+	C
32	+++	A	+	C
33	++	A	++	B
34	+	B	+	C
35	+++	A	+	C
36	+++	B	+	C
37	++	B	+	C
38	+	B	+	C
39	+	C	+	C
40	++	A	+	C
41	+	C	+	C
42	+	C	+	C
43	+	C	+	C
44	++	B	+	C
45	+	C	+	C
46	+	C	+	C
47	++	B	+	C
48	+	C	+	C
49	+	C	+	C
50	+	C	+	C
51	+	C	+	C
52	+	C	+	C
53	+	C	+	C
54	+	C	+	C
55	+	C	+	C
56	+	C	+	C
57	++	B	+	C
58	+	C	+	C
59	+	B	+	C
60	+	B	+	C
61	++	B	+	C
62	+	C	++	B
63	++	B	+	C

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRM HiBit (%)	Деградация BRG1 HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRG1 HiBit (%)
64	+	C	+	C
65	+	C	+	C
66	+	C	+	C
67	++	A	+	C
68	НТ	НТ	НТ	НТ
69	+	C	+	C
70	+	C	+	C
71	+	C	+	C
72	+	C	+	C
73	+	C	+	C
74	+	C	+	C
75	+	C	+	C
76	+	C	+	C
77	+	C	+	C
78	+	C	+	C
79	+	C	+	C
80	+	C	+	C
81	+	C	+	C
82	+	C	+	C
83	++	B	+	C
84	+	C	+	C
85	НТ	НТ	НТ	НТ
86	+	C	+	C
87	+	B	+	B
88	+	C	+	C
89	+	C	+	C
90	+	C	+	C
91	+	C	+	C
92	+	C	+	C
93	+	C	+	C
94	+	A	+	C
95	+	C	+	C
96	+	C	+	C
97	+	C	+	C
98	+	C	+	C
99	+	C	+	C
100	+	C	+	C
101	+	B	+	C

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRM HiBit (%)	Деградация BRG1 HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRG1 HiBit (%)
102	++	A	+	C
103	+	C	+	C
104	+	C	+	C
105	+	C	+	C
106	+	C	+	C
107	+	C	+	B
108	+++	B	+	B
109	+	C	+	C
110	+++	A	++	B
111	+	C	+	C
112	+++	B	+	B
113	+++	A	+	C
114	+++	B	+	B
115	+	C	+	C
116	+	C	+	C
117	+	B	+	A
118	++	B	+	C
119	+	C	+	B
120	++	B	+	B
121	+	C	+	C
122	++	B	+	B
123	+++	B	+	C
124	+	C	+	C
125	+	C	+	B
126	+	C	+	C
127	+	C	+	C
128	+	C	+	C
129	+	C	+	C
130	+	C	+	C
131	++	A	++	B
132	++	A	+	B
133	++	B	+	C
134	++	B	+	C
135	+	C	+	C
136	++	B	+	C
137	+	C	+	C
138	++	A	+	C
139	++	A	+	B

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRM HiBit (%)	Деградация BRG1 HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRG1 HiBit (%)
140	++	A	+	C
141	+	C	+	C
142	+	C	+	C
143	+	C	+	C
144	++	A	+	C
145	+	C	+	C
146	+	C	+	C
147	+	C	+	C
148	+	C	+	C
149	++	A	++	B
150	+	C	+	C
151	+	C	+	B
152	++	A	+	C
153	+	C	+	C
154	+	C	+	C
155	++	A	+	C
156	+++	B	++++	B
158	++	B	++	B
159	+++	A	+	C
160	+	B	+	B
161	HT		HT	
162	+	B	+	C
163	+	B	+	C
164	+	B	+	C
165	+	A	+	C
166	+	C	+	C
167	+	B	+	C
168	+	C	+	C
169	++	B	+	C
170	+	C	+	C
171	++	A	+	B
172	+++	A	++	B
173	++	B	+	C
174	+++	A	++	A
175	+++	A	++	B
176	+++	A	++	A
177	++	A	+	A
178	++	A	++	A

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRM HiBit (%)	Деградация BRG1 HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRG1 HiBit (%)
179	+	C	+	C
180	+	B	+	C
181	+	C	+	C
182	+	C	+	C
183	+	C	+	C
184	+	B	+	C
185	+	C	+	C
186	+	C	+	C
187	+	C	+	C
188	+	C	+	C
189	+	C	+	C
190	+++	A	++	A
191	++	A	+	A
192	++	A	+	B
193	++	B	+	C
194	+++	A	++	A
195	+++	A	++	A
196	+	C	+	C
197	+++	A	+	C
198	+++	A	+	C
199	+	C	+	C
200	+	C	+	C
201	+	B	+	C
202	+	B	+	C
203	+	B	+	C
204	+	B	+	C
205	++++	A	++	A
206	+++	A	++	A
207	+++	A	+	C
208	+++	A	++	A
209	+++	A	++	A
210	++++	A	++	B
211	+++	A	+	B
212	+++	A	+	C
213	+++	A	++	A
214	+++	A	+	C
215	+++	A	+	C
216	+	C	+	C

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRM HiBit (%)	Деградация BRG1 HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRG1 HiBit (%)
217	+++	A	+	C
218	++	B	+	C
219	+	B	+	C
220	++++	A	+++	A
221	+++	A	++++	A
222	++	A	++	A
223	++	A	+	C
224	+	C	+	C
225	++	A	++	A
226	+	B	+	C
227	+++	A	++	A
228	++	A	++	A
229	+	B	+	C
230	++	A	+	A
231	+	C	+	C
232	++	A	+	C
233	+++	A	++	A
234	++	A	+	C
235	+	C	+	C
236	+	B	+	C
237	+++	A	++	B
238	+	C	+	C
239	++	A	+	C
240	++	A	++	A
241	+	C	+	C
242	++	A	+	C
243	++++	A	+++	A
244	+	A	+	C
245	+	B	+	C
246	+++	A	+	C
247	+++	A	+	C
248	+++	A	+	C
249	+	A	+	C
250	+	B	+	C
251	++++	A	++++	A
252	+	C	+	C
253	++++	A	+	C
254	+++	B	+	C

№ соединения	Деградация BRM HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRM HiBit (%)	Деградация BRG1 HiBit IC ₅₀ (нМ)	Максимальная деградация BRG1 HiBit (%)
255	+++	A	+	C
256	+	C	+	C
257	+++	A	+	C
258	++	A	+	B
259	+	C	+	C
260	+	C	+	C
261	+++	A	+	B
262	+	B	+	C
263	+++	A	+	C
264	+++	A	++	B
265	+	B	+	C
266	+	A	+	C
267	+	A	+	C

«+» означает ингибирующий эффект ≥ 1000 нМ; «++» означает ингибирующий эффект ≥ 100 нМ;

«+++» означает ингибирующий эффект ≥ 10 нМ; «++++» означает ингибирующий эффект < 10 нМ;

- 5 «НТ» – не тестировали; «А» означает максимальную деградацию $\geq 75\%$; «В» означает максимальную деградацию $\geq 50\%$; и «С» означает максимальную деградацию $< 50\%$

Другие варианты реализации

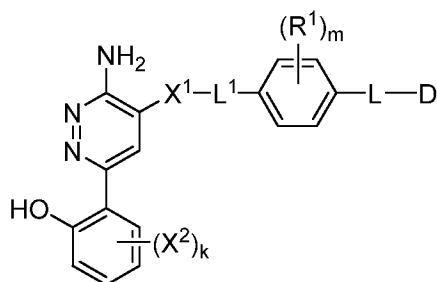
- 10 Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме, в такой же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была специально и в отдельности указана как включенная посредством ссылки в полном объеме. Если термин, использованный в данной заявке, имеет определение, отличное от документа, включенного в данное описание посредством ссылки,
- 15 то для данного термина следует использовать определение, представленное в данном документе.

- Несмотря на то, что данное 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
- 20 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 вытекающим из объема формулы изобретения.

Другие варианты реализации представлены в формуле изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структуру формулы I:



Формула I,

где

X^1 представляет собой O или NR^2 ;

каждый X^2 независимо представляет собой галоген;

k равен 0, 1, 2, 3 или 4;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R^1 представляет собой галоген или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^2 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен;

L представляет собой линкер, содержащий структуру $\text{---}L^2\text{---}(L^3)_n\text{---}$;

n равен 0, 1, 2 или 3;

L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен;

каждый L^3 независимо представляет собой -O-, необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкилен, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклилен, необязательно замещенный C_3-C_{10} карбоциклилен- C_1-C_{20} алкилен, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклилен- C_1-C_{20} алкилен; и

D представляет собой деградационный фрагмент;

или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что m равен 0.

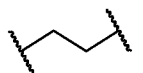
3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что X^1 представляет собой O.

4. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что X^1 представляет собой NR^2 .

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что R^2 представляет собой метил или этил.

7. Соединение по любому из пп. 1–6, отличающееся тем, что L^1 представляет собой



8. Соединение по любому из пп. 1–7, отличающееся тем, что L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1 – C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1 – C_{20} гетероалкилен или необязательно замещенный C_2 – C_9 гетероциклилен;

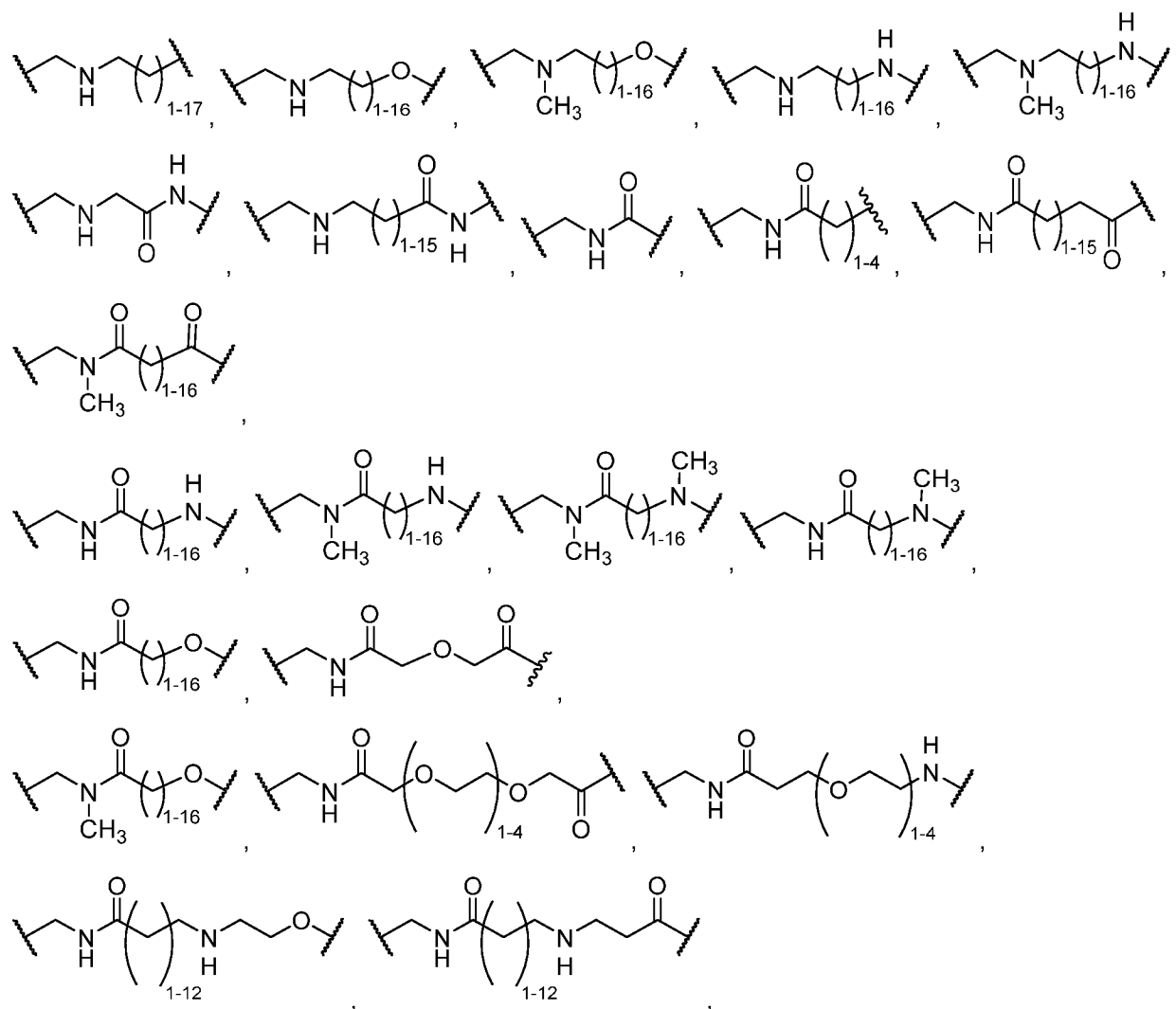
9. Соединение по любому из пп. 1–7, отличающееся тем, что L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1 – C_6 алкилен.

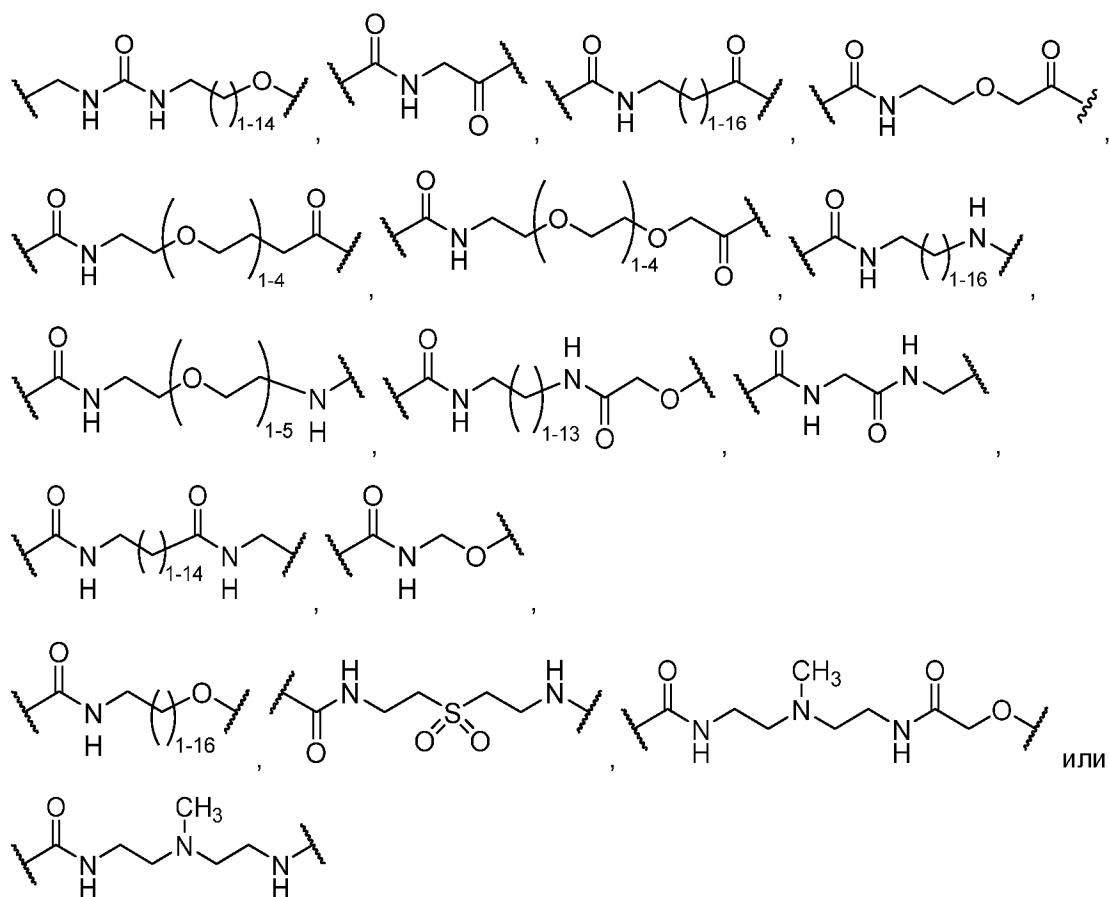
10. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что L^2 представляет собой



11. Соединение по любому из пп. 1–7, отличающееся тем, что L^2 представляет собой необязательно замещенный C_1 – C_{20} гетероалкилен.

12. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что L^2 представляет собой





13. Соединение по любому из пп. 1–12, отличающееся тем, что n равен 1.

14. Соединение по любому из пп. 1–12, отличающееся тем, что n равен 2.

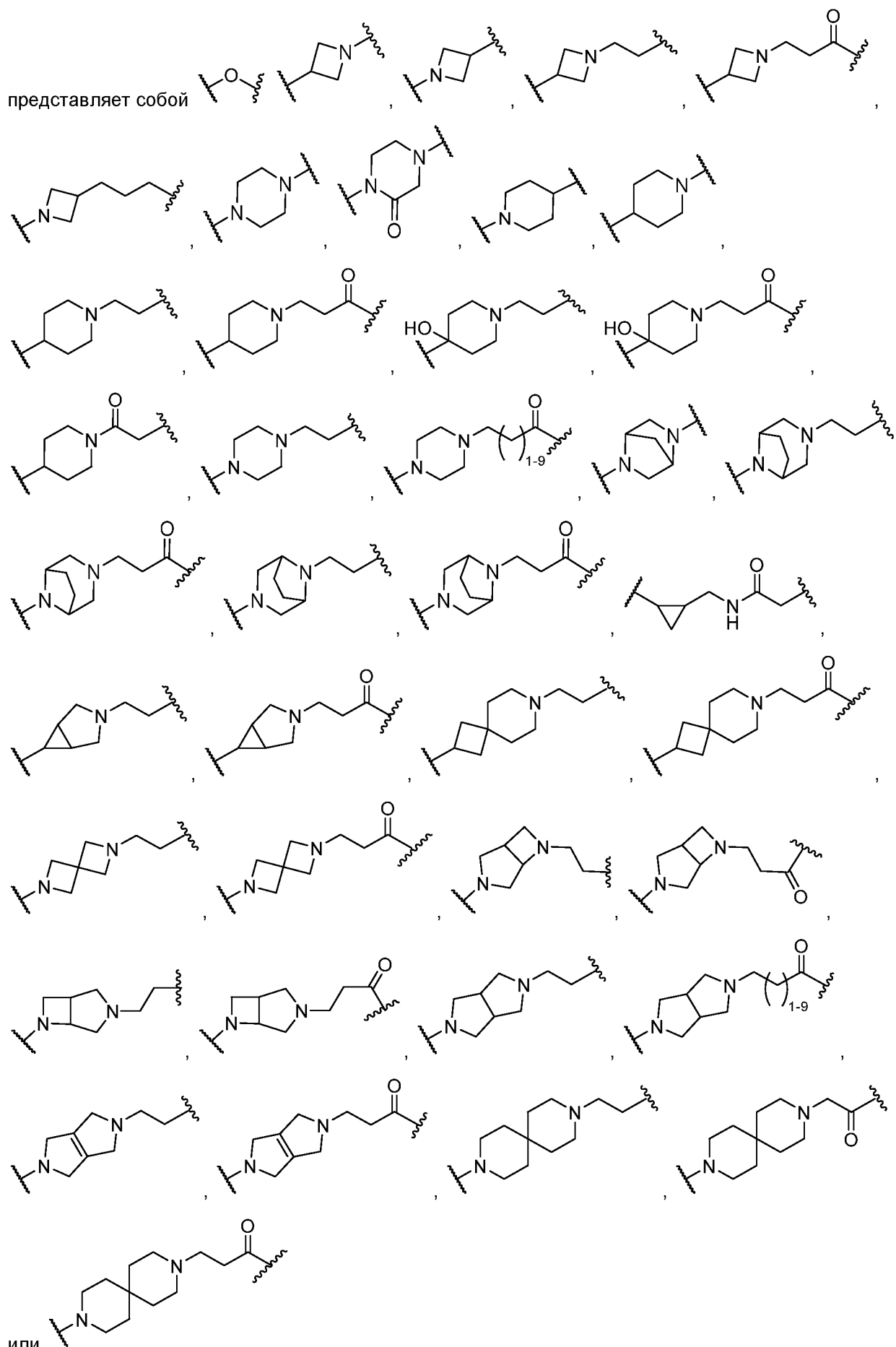
15. Соединение по любому из пп. 1–12, отличающееся тем, что n равен 3.

16. Соединение по любому из пп. 1–15, отличающееся тем, что каждый L^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_{20} гетероалкилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен- C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен- C_1 - C_6 алкилен.

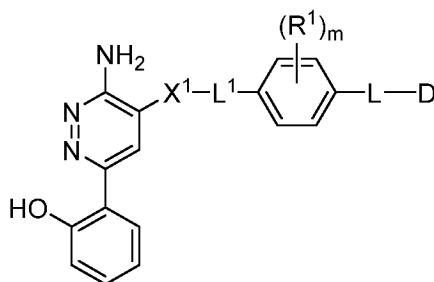
17. Соединение по любому из пп. 1–13, отличающееся тем, что каждый L^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{10} карбоциклилен- C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероциклилен- C_1 - C_6 алкилен.

18. Соединение по любому из пп.1–15, отличающееся тем, что каждый L^3 независимо

представляет собой

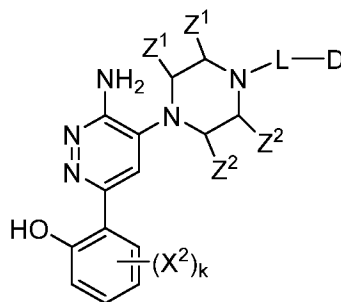


19. Соединение по любому из пп. 1–12, отличающееся тем, что n равен 0.
20. Соединение по любому из пп. 1–19, отличающееся тем, что k равен 0, 1 или 2.
21. Соединение по любому из пп. 1–20, отличающееся тем, что каждый X^2 независимо представляет собой фтор или хлор.
22. Соединение по любому из пп. 1–19, отличающееся тем, что указанное соединение имеет **формулу Ib**:

**Формула Ib**

или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение, имеющее структуру **формулы II**:

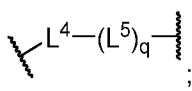
**Формула II**

где

один Z^1 и один Z^2 вместе образуют необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилен, а остальные Z^1 и Z^2 в каждом случае представляют собой водород;

каждый X^2 независимо представляет собой галоген;

k равен 0, 1, 2, 3 или 4;

L представляет собой линкер, имеющий структуру ;

q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

L^4 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_{20} гетероалкилен или необязательно замещенный C_2 - C_9 гетероарил;

каждый L^5 независимо представляет собой -O-, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1 - C_{20} гетероалкилен, необязательно замещенный C_3 - C_{10}

карбоциклический, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклический-C₁-C₆ алкилен, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероциклический или C₂-C₉ гетероциклический-C₁-C₂₀ алкилен; и

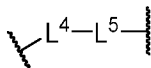
D представляет собой деградиационный фрагмент;
или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что q равен 1.

25. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что q равен 2.

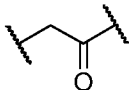
26. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что q равен 3.

27. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что q равен 4.

28. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что L представляет собой .

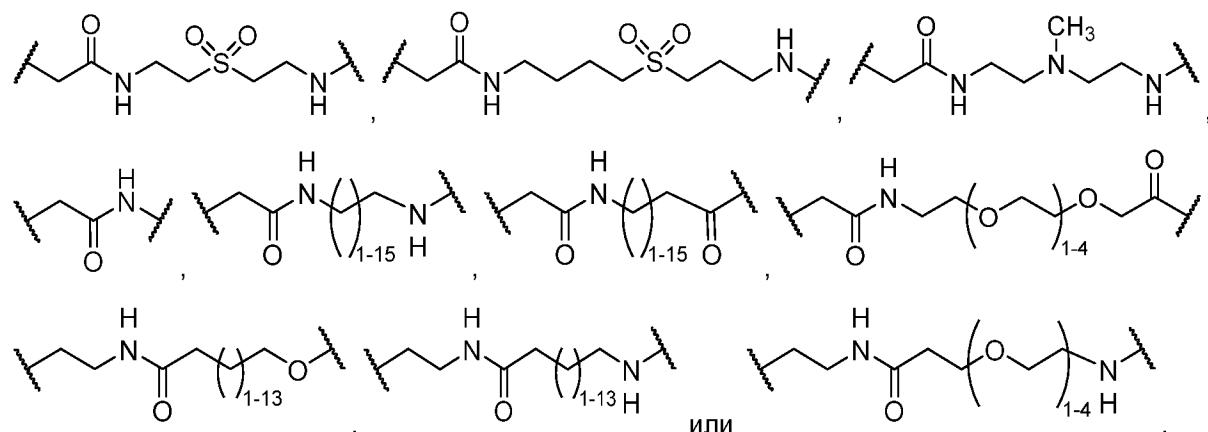
29. Соединение по любому из пп. 23–28, отличающееся тем, что L⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен или необязательно замещенный C₁-C₂₀ гетероалкилен.

30. Соединение по п. 29, отличающееся тем, что L⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен.

31. Соединение по п. 30, отличающееся тем, что L⁴ представляет собой  или .

32. Соединение по п. 29, отличающееся тем, что L⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₂₀ гетероалкилен.

33. Соединение по п. 32, отличающееся тем, что L⁴ представляет собой



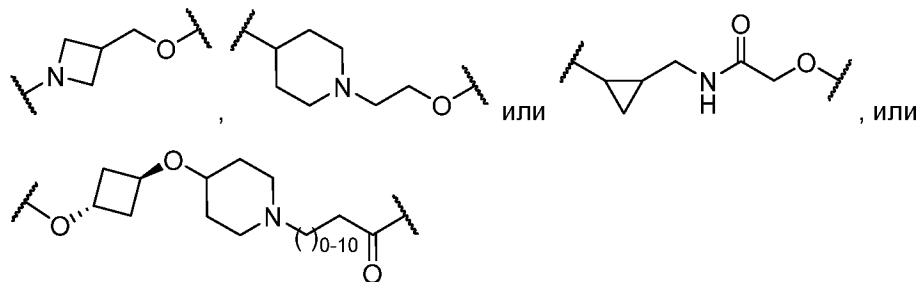
34. Соединение по любому из пп. 23–33, отличающееся тем, что каждый L^5 независимо представляет собой необязательно замещенный C_3 – C_{10} карбоциклилен- C_1 – C_6 алкилен или необязательно замещенный C_2 – C_9 гетероциклилен- C_1 – C_6 алкилен.

35. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что q равен 0.

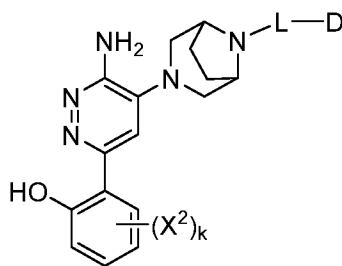
36. Соединение по любому из пп. 23–34, отличающееся тем, что L^5 отсутствует.

37. Соединение по любому из пп. 23–34, отличающееся тем, что каждый L^5 независимо представляет собой -O-, необязательно замещенный C_1 – C_6 алкилен, необязательно замещенный C_1 – C_{20} гетероалкилен, необязательно замещенный C_3 – C_{10} карбоциклилен, необязательно замещенный C_3 – C_{10} карбоциклилен- C_1 – C_6 алкилен или необязательно замещенный C_2 – C_9 гетероциклилен- C_1 – C_{20} алкилен.

38. Соединение по любому из пп. 23–34, отличающееся тем, что $(L^5)_q$ представляет собой



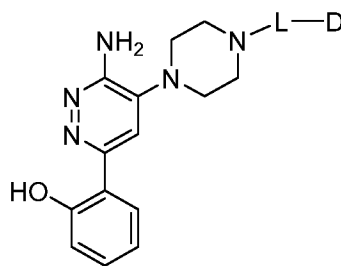
39. Соединение по любому из пп. 23–38, отличающееся тем, что указанное соединение имеет **формулу IIa**:



Формула IIa

или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение по любому из пп. 23–38, отличающееся тем, что указанное соединение имеет **формулу IIb**:



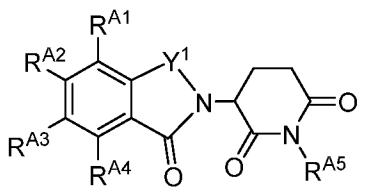
Формула IIb

или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Соединение по любому из пп. 1–40, отличающееся тем, что D представляет собой деградационный фрагмент, который представляет собой фрагмент, связывающий убиквитинлигазу.

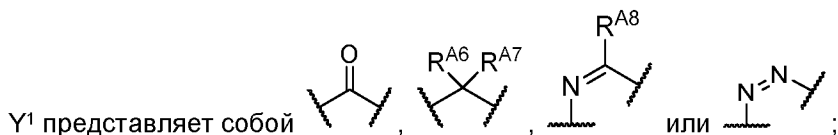
42. Соединение по п. 41, отличающееся тем, что фрагмент, связывающий убиквитинлигазу, включает лиганд цереблону, лиганд IAP (ингибиторов апоптоза), гомолог белка mouse double minute 2 (MDM2) или лиганд фон Гиппеля-Линдау, или их производные или аналоги.

43. Соединение по п. 41 или 42, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы А**:



Формула А

где



R^{A5} представляет собой H, необязательно замещенный C₁–C₆ алкил или необязательно замещенный C₁–C₆ гетероалкил;

R^{A6} представляет собой H или необязательно замещенный C₁–C₆ алкил; и R^{A7} представляет собой H или необязательно замещенный C₁–C₆ алкил; или R^{A6} и R^{A7} вместе с атомом углерода, с которым связан каждый из них, образуют необязательно замещенный C₃–C₆ карбоцикл или необязательно замещенный C₂–C₅ гетероцикл; или R^{A6} и R^{A7} вместе с атомом углерода, с которым связан каждый из них, образуют необязательно замещенный C₃–C₆ карбоцикл или необязательно замещенный C₂–C₅ гетероцикл;

R^{A8} представляет собой H, необязательно замещенный C₁–C₆ алкил или необязательно замещенный C₁–C₆ гетероалкил;

каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H, A², галоген, необязательно замещенный C₁–C₆ алкил, необязательно замещенный C₁–C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₃–C₁₀ карбоцикл, необязательно замещенный C₂–C₉ гетероцикл, необязательно

замещенный C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил, необязательно замещенный C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆ гетероалкенил, необязательно замещенный -O-C₃-C₆ карбоциклл, 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 C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный C₃-C₁₀ карбоциклл, необязательно замещенный C₂-C₉ гетероарил или C₂-C₉ гетероциклл, любой из которых необязательно замещен группой A²,

причем один из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой A², или  замещен группой A²; и A² представляет собой связь между деградационным фрагментом и линкером, или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Соединение по п. 43, отличающееся тем, что R^{A5} представляет собой H или .

45. Соединение по п. 43, отличающееся тем, что R^{A5} представляет собой H.

46. Соединение по любому из пп. 43–45, отличающееся тем, что каждый из R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} независимо представляет собой H или A².

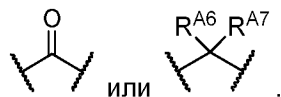
47. Соединение по п. 46, отличающееся тем, что R^{A1} представляет собой A², и каждый из R^{A2}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой H.

48. Соединение по п. 46, отличающееся тем, что R^{A2} представляет собой A², и каждый из R^{A1}, R^{A3} и R^{A4} представляет собой H.

49. Соединение по п. 46, отличающееся тем, что R^{A3} представляет собой A², и каждый из R^{A1}, R^{A2} и R^{A4} представляет собой H.

50. Соединение по п. 46, отличающееся тем, что R^{A4} представляет собой A², и каждый из R^{A1}, R^{A2} и R^{A3} представляет собой H.

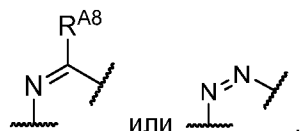
51. Соединение по любому из пп. 43–50, отличающееся тем, что Y¹ представляет собой



52. Соединение по п. 48, отличающееся тем, что R^{A6} представляет собой H.

53. Соединение по п. 48 или 49, отличающееся тем, что R^{A7} представляет собой H.

54. Соединение по любому из пп. 43–53, отличающееся тем, что Y^1 представляет собой

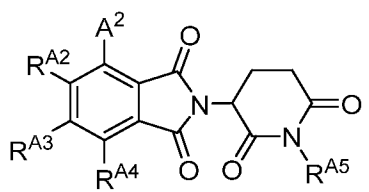


55. Соединение по п. 54, отличающееся тем, что R^{A8} представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

56. Соединение по п. 55, отличающееся тем, что R^{A8} представляет собой H или .

57. Соединение по п. 56, отличающееся тем, что R^{A8} представляет собой .

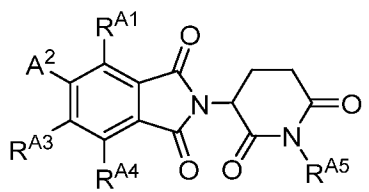
58. Соединение по любому из пп. 43–57, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы A2**:



Формула A2

или его фармацевтически приемлемая соль.

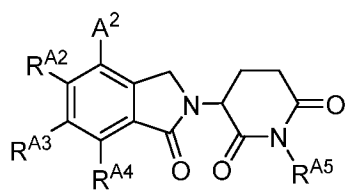
59. Соединение по любому из пп. 43–57, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы A4**:



Формула A4

или его фармацевтически приемлемая соль.

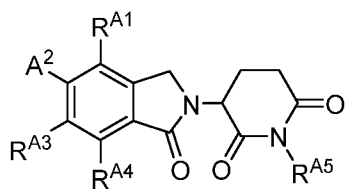
60. Соединение по любому из пп. 43–57, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы A5**:



Формула A5

или его фармацевтически приемлемая соль.

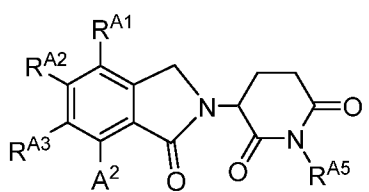
61. Соединение по любому из пп. 43–57, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы A6**:



Формула A6

или его фармацевтически приемлемая соль.

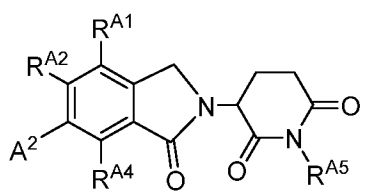
62. Соединение по любому из пп. 43–57, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы A8**:



Формула A8

или его фармацевтически приемлемая соль.

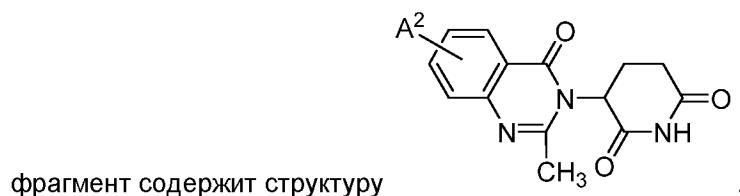
63. Соединение по любому из пп. 43–57, отличающееся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру **формулы A10**:



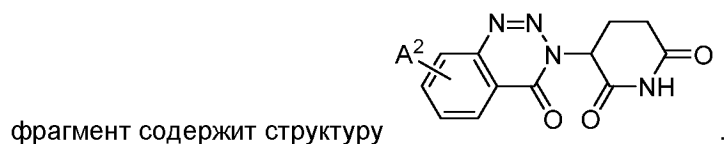
Формула A10

или его фармацевтически приемлемая соль.

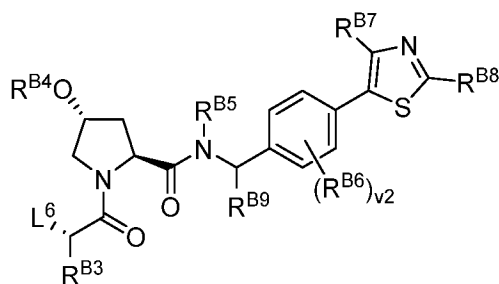
64. Соединение по любому из пп. 43–57, отличающееся тем, что деградационный



65. Соединение по любому из пп. 43–57, отличающееся тем, что деградационный

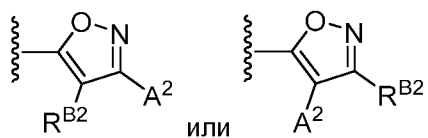


66. Соединение по п. 41 или 42 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что деградационный фрагмент имеет структуру **формулы С**:



Формула С

где



L^6 представляет собой $-N(R^{B1})(R^{B2})$,

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;

v_2 равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{B6} независимо представляет собой 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, гидроксильная группа, тиол или необязательно замещенную аминогруппу;

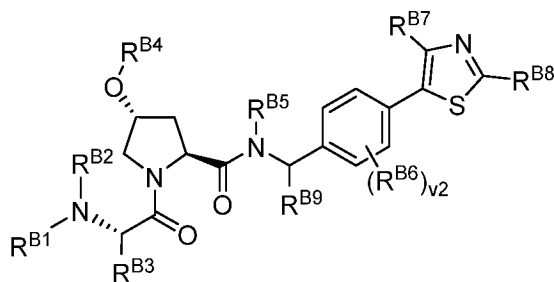
каждый из R^{B7} и R^{B8} независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил;

R^{B9} представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил; и

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

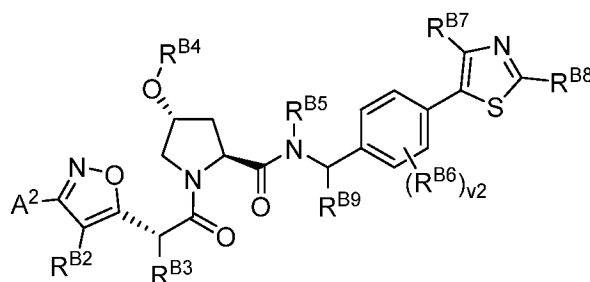
причем один и только один из R^{B1} , R^{B3} и R^{B6} представляет собой A^2 .

67. Соединение по п. 66 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что деградационный фрагмент имеет структуру **формулы С1**:



Формула С1.

68. Соединение по п. 66 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что деградационный фрагмент имеет структуру **формулы С2**:



Формула С2.

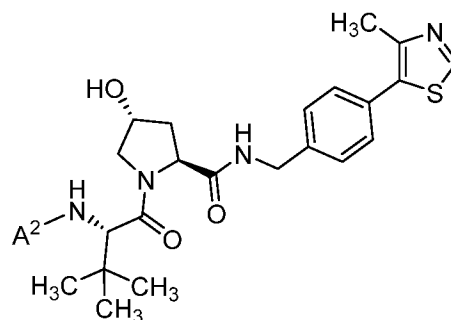
69. Соединение по любому из пп. 66–68 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{B9} представляет собой необязательно замещенный C₁–C₆ алкил.

70. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{B9} представляет собой метил.

71. Соединение по любому из пп. 66–70, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{B9} связан с (S)-стереоцентром.

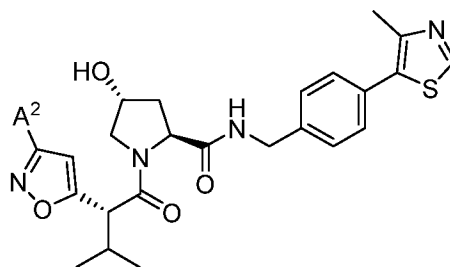
72. Соединение по любому из пп. 66–69 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{B9} представляет собой водород.

73. Соединение по п. 66 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем,

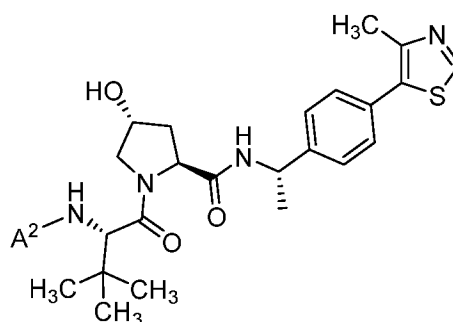


что деградационный фрагмент имеет следующую структуру:

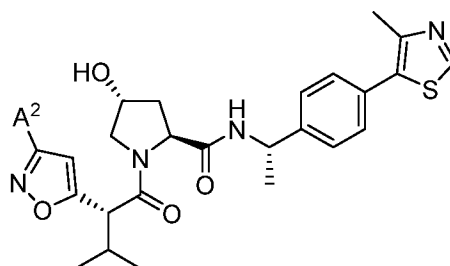
74. Соединение по п. 66 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что деградационный фрагмент имеет следующую структуру:



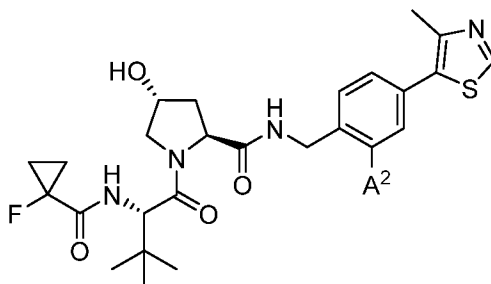
75. Соединение по п. 66 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что деградационный фрагмент имеет следующую структуру:



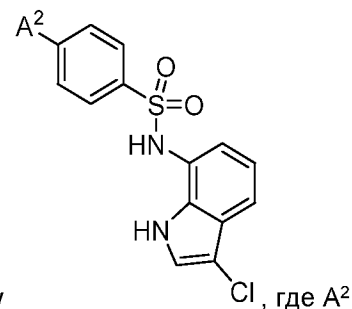
76. Соединение по п. 66 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что деградационный фрагмент имеет следующую структуру:



77. Соединение по п. 66 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что деградационный фрагмент представляет собой



78. Соединение по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль,



отличающиеся тем, что деградационный фрагмент содержит структуру представляет собой связь между деградационным фрагментом и линкером.

79. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений 1–75 в таблице 1 и их фармацевтически приемлемых солей.

80. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений 105–272 в таблице 2 и их фармацевтически приемлемых солей.

81. Соединение по п. 80, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой любое из соединений 76–104 в таблице 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

82. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–81 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

83. Способ снижения активности комплекса BAF в клетке, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

84. Способ по п. 83, отличающийся тем, что комплекс BAF находится в раковой клетке.

85. Способ лечения расстройства, связанного с комплексом BAF, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

86. Способ по п. 85, отличающийся тем, что расстройство, связанное с комплексом BAF, представляет собой рак или вирусную инфекцию.

87. Способ ингибирования BRM, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что клетка представляет собой раковую клетку.

89. 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. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что расстройство, связанное с мутацией с потерей функции BRG1, представляет собой рак.

91. Способ инициации апоптоза в клетке, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что клетка представляет собой раковую клетку.

93. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

94. Способ по любому из пп. 84, 86, 88, 90, 92 и 93, 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, аденокортикальную карциному, рак аппендикса, рак тонкого кишечника или рак полового члена.

95. Способ по любому из пп. 84, 86, 88, 90, 92 и 93, 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 или рак полового члена.

96. Способ по любому из пп. 84, 86, 88, 90, 92 и 93, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

97. Способ по любому из пп. 84, 86, 88, 90, 92 и 93, отличающийся тем, что рак представляет собой саркому мягкой ткани.

98. Способ лечения рака, выбранного из группы, состоящей из меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака костей, почечно-клеточной карциномы и гематологического рака, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному

субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

99. Способ уменьшения роста опухоли при раке, выбранном из группы, состоящей из меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака костей, почечно-клеточной карциномы и гематологического рака, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

100. Способ подавления метастатического прогрессирования рака, выбранного из группы, состоящей из меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака костей, почечно-клеточной карциномы и гематологического рака, у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

101. Способ подавления метастатической колонизации рака, выбранного из группы, состоящей из меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака костей, почечно-клеточной карциномы и гематологического рака, у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

102. Способ снижения уровня и/или активности BRG1 и/или BRM при раке, выбранном из группы, состоящей из меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака костей, почечно-клеточной карциномы и гематологического рака, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

103. Способ по п. 102, отличающийся тем, что клетка находится в организме субъекта.

104. Способ по любому из пп. 98–103, отличающийся тем, что рак является метастатическим.

105. Способ по любому из пп. 98–103, дополнительно включающий введение субъекту или приведение в контакт клетки с противораковой терапией.

106. Способ по п. 105, отличающийся тем, что противораковая терапия представляет собой химиотерапевтический или цитотоксический агент, иммунотерапию, хирургическую операцию, лучевую терапию, термотерапию или фотокоагуляцию.

107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что противораковая терапия представляет собой хирургическую операцию.

108. Способ по п. 106, отличающийся тем, что противораковая терапия представляет собой химиотерапевтический или цитотоксический агент.

109. Способ по п. 108, 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.

110. Способ по п. 108 или 109, отличающийся тем, что один или более химиотерапевтических или цитотоксических агентов представляет собой дакарбазин, темозоломид, цисплатин, треосульфат, фотемустин, IMCgp100, ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы и/или ингибитор протеинкиназы C.

111. Способ по любому из пп. 106–110, отличающийся тем, что противораковую терапию и соединение по любому из пп. 1–55, или фармацевтическую композицию по п. 56 вводят в течение 28 дней относительно друг друга, и каждое в таком количестве, что их сумма является эффективной для лечения субъекта.

112. Способ по любому из пп. 106–111, отличающийся тем, что субъект или рак имеет, и/или было установлено, что он имеет мутацию BRG1 с потерей функции.

113. Способ по любому из пп. 106–111, отличающийся тем, что субъект или рак имеет, и/или было установлено, что он имеет мутацию BRM с потерей функции.

114. Способ по любому из пп. 106–113, отличающийся тем, что рак не поддается лечению или прогрессирует после введения одного или более химиотерапевтических или цитотоксических агентов.

115. Способ по любому из пп. 106–114, отличающийся тем, что рак является устойчивым или предположительно является устойчивым к одному или более химиотерапевтическим агентам.

116. Способ по п. 114 или 115, отличающийся тем, что один или более химиотерапевтических или цитотоксических агентов представляет собой дакарбазин, темозоломид, цисплатин, треосульфат, фотемустин, IMCgp100, ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы и/или ингибитор протеинкиназы C.

117. Способ по любому из пп. 106–116, отличающийся тем, что рак представляет собой меланому.

118. Способ по п. 117, отличающийся тем, что меланома представляет собой увеальную меланому.

119. Способ по п. 117, отличающийся тем, что меланома представляет собой меланому слизистых оболочек.

120. Способ по п. 117, отличающийся тем, что меланома представляет собой кожную меланому.

121. Способ по любому из пп. 106–120, отличающийся тем, что рак представляет собой гематологический рак.

122. Способ по п. 106, 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 лимфому или неходжкинскую лимфому.

123. Способ по любому из пп. 98–116, отличающийся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы.

124. Способ по любому из пп. 98–116, отличающийся тем, что рак представляет собой рак молочной железы.

125. Способ по п. 124, отличающийся тем, что рак молочной железы представляет собой ER-позитивный рак молочной железы, ER-негативный рак молочной железы, трижды позитивный рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.

126. Способ по любому из пп. 98–116, отличающийся тем, что рак представляет собой рак костей.

127. Способ по п. 126, отличающийся тем, что рак костей представляет собой саркому Юинга.

128. Способ по любому из пп. 98–116, отличающийся тем, что рак представляет собой почечно-клеточную карциному.

129. Способ по п. 128, отличающийся тем, что почечно-клеточная карцинома представляет собой транслокационную почечно-клеточную карциному семейства транскрипционных факторов микрофальмии (MITF).

130. Способ лечения вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–81 или фармацевтической композиции по п. 82.

131. Способ по п. 130, 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.